FACULTÉS DE MÉDECINE

DES ALCALOÏDES

DES

STRYCHNÉES

THÈSE

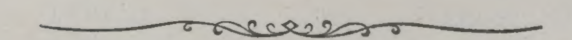
PRÉSENTÉE AU CONCOURS POUR L'AGRÉGATION

Sciences physiques (Pharmacie)

PAR

le Dr THIBAUT

Chargé des fonctions d'agrégé et Chef des travaux chimiques
à la Faculté de médecine de Lille.

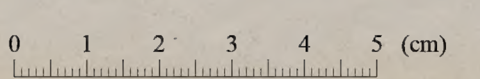


LILLE

IMPRIMERIE VERLY, DUBAR & Cie, GRANDE-PLACE, 8

—

1886



CONCOURS D'AGRÉGATION

Sciences physiques (Pharmacie

MEMBRES DU JURY

Président : M. GAVARRET.
Juges : MM. REGNAULD.
A. GAUTIER.
MOITESSIER (de Montpellier).
CROLAS (de Lyon).
GARIEL (Académie de médecine).
LUTZ.

CANDIDATS

MM. BOREL.
DIDELOT.
FAUCONNIER.
FLORENCE.
GUERIN.
HUGOUNENG.
LAMBLING.

MM. LAURET.
LEROY.
MALOSSE.
MORELLE.
THIBAUT.
VILLEJEAN.

INTRODUCTION

Dans ces dernières années l'étude des alcaloïdes, tant au point de vue chimique qu'au point de vue physiologique, a fait de grands progrès. Si nous parcourons les recueils scientifiques, tant étrangers que français, nous sommes frappés du nombre considérable de mémoires qui traitent de cette question. Chaque jour on découvre de nouveaux alcaloïdes, on fait connaître leur composition, leur action physiologique, et quelquefois même on fait entrevoir leur constitution. Cependant ce n'est là qu'une partie de la tâche que s'imposent les chimistes, ils veulent aller plus loin et doter cette partie de la chimie organique de ces admirables synthèses que l'on rencontre dans toutes les autres. Déjà par l'étude des produits de dédoublement des alcalis organiques, ils sont arrivés à obtenir synthétiquement des corps qui jouissent de propriétés tout à fait analogues à celles des alcaloïdes naturels.

Les travaux de Strecker sur la caféine, de Hoffmann et de H. Schiff sur la conicine, enfin ceux de Konings et Ladenburg sur la pipéridine et l'atropine, ainsi que ceux de Œschner de Coninck sur les bases pyridiques et quinoléiques, ont ouvert à cette question des horizons nouveaux.

Mais la question relative à la constitution des alcaloïdes n'est encore que peu avancée. Si elle eût été plus solidement établie, nous eussions dû l'aborder et marquer la place qu'auraient occupée, dans une classification générale, les alcaloïdes de strychnées. Mais nous pensons qu'il serait prématuré de le faire et nous nous contenterons, dans ce travail, de présenter aussi exactement que possible l'état actuel de la science sur les strychnées et leurs produits.

Nous avons pensé qu'étant donnée la section dans laquelle nous concourrions, nous devions accorder une place à l'histoire naturelle médicale des alcaloïdes que nous avions à étudier.

De plus, il nous a paru impossible de passer sous silence l'étude de leurs propriétés physiologiques. En effet les travaux de nos illustres savants Claude Bernard et Vulpian sur l'action de la strychnine et du curare ont fait faire à la physiologie expérimentale de tels progrès qu'il nous a paru indispensable d'en donner ici un léger aperçu.

Nous diviserons donc notre sujet de la façon suivante :

1° Histoire naturelle médicale.

2° Chimie
- Strychnine.
- Brucine.
- Igasurine ?
- Curarine.

3° Physiologie.

4° Toxicologie.

5° Pharmacie.

DES

ALCALOÏDES DES STRYCHNÉES

CHAPITRE PREMIER

HISTOIRE NATURELLE MÉDICALE

Les *Strychnées* sont placées par la plupart des botanistes dans la famille des Loganiacées, où elles constituent un groupe différant des Loganiées par leur préfloraison valvaire ou tordue et par leur fruit baccien, les genres Logania et Usteria présentant toujours une corolle à préfloraison convolutive.

M. Baillon considérant le fruit charnu des Strychnées comme analogue à celui d'un grand nombre de Solanées (Solanées proprement dites g : Solanum, Atropa, Physalis, etc.), les range dans la septième division du groupe des Solanées et les définit ainsi : Dicotylédones à corolle régulière, valvaire, imbriquée ou tordue. Androcée isostémoné. Fruit charnu. Graine à embryon recligne. Plantes généralement ligneuses, dressées ou grimpantes à feuilles opposées.

Le principal genre au point de vue des alcaloïdes est certainement le genre Strychnos.

Les Strychnos ou Vomiquiers sont des arbustes grimpants ou

des arbres qui habitent les régions tropicales et sont pour la plupart vénéneux. Leurs feuilles sont opposées ; leurs fleurs généralement blanches, disposées en cymes terminales ou axillaires sont régulières ; un réceptacle convexe porte un calice gamosépale à quatre ou cinq divisions, une corolle gamopétale de forme variable à quatre ou cinq divisions, corolle à préfloraison valvaire ou tordue. Quatre ou cinq étamines formées d'un filet plus ou moins long (donc étamines incluses ou exsertes) portant une anthère biloculaire à déhiscence introrse. L'ovaire supère porte un style terminé par deux stigmates quelquefois presque nuls. Les deux loges de l'ovaire plus ou moins complètes présentent une placentation axile et des ovules en nombre indéfini. Le fruit est une baie, dont l'épicarpe est quelquefois épais, coriace. Dans l'intérieur du fruit un grand nombre de graines globuleuses, polyédriques ou aplaties sont logées dans une sorte de pulpe. L'albumen charnu ou corné contient un embryon peu volumineux à cotylédons foliacés.

Dans le genre Strychnos nous trouvons:

Strychnos nux Vomica, dont l'écorce nommée quelquefois fausse angusture et la graine noix vomique, contient des alcaloïdes aujourd'hui définis, doués de propriétés toxiques très marquées, et utilisés en thérapeutique.

Rheed est le premier qui découvrit dans l'Inde, décrivit et figura dans son « Hortus Malabaricus », sous le nom de Caniram, l'arbre qui donne la graine dite noix vomique. Linné en a formé le genre Strychnos : C'est un arbre peu élevé, commun dans l'Asie tropicale, l'Indoustan, la Cochinchine, à Java, à Timor et dans l'Australie tropicale.

Sa tige courte, épaisse, est recouverte d'une écorce gris jaunâtre; ses rameaux portent des feuilles opposées à pétiole court, elles sont ovales, aigues au sommet, entières, glabres, lisses, à trois ou cinq nervures, la médiane seule arrivant jusqu'au sommet du limbe.

Les fleurs en cymes composées sont formées : d'un calice court

à cinq divisions profondes et pubescentes; d'une corolle tubuleuse à cinq divisions, portant sur la gorge les cinq étamines à filet court, à anthères oblongues, à déhiscence longitudinale introrse.

L'ovaire biloculaire est surmonté d'un style long, grêle, terminé par un stigmate bilobé. Le fruit, globuleux, lissse, de la grosseur d'une petite orange, a un épicarpe mince, lisse, dur, d'abord verdâtre, jaune orange à la maturité. Dans une sorte de pulpe, on trouve un nombre variable de 1 à 8 graines, plates, arrondies, d'un gris blanchâtre ou grisâtre, luisant, irrisé, vu la présence de poils soyeux, très nombreux, rayonnants et couchés sur la surface de la semence. La face dorsale est souvent légèrement concave et la face ventrale convexe, ou bien toutes deux sont à peu près planes. Le hile central est nettement accusé; une ligne saillante, étroite, indique le raphé ; l'albumen dur et corné contient entre ses deux moitiés l'embryon, dont la radicule touche au bord de l'albumen et dont les cotylédons ovales ont trois ou cinq nervures.

On peut placer à côté du Strychnos nux vomica, le *Strychnos colubrina*, originaire de l'Inde orientale, qui s'en distingue par sa tige grimpante, ses inflorescences pauciflores, son fruit verdâtre. On lui a longtemps attribué uniquement le bois dit de couleuvre, toxique à haute dose et pouvant, disait-on, guérir les accès de fièvre et surtout la morsure des serpents venimeux.

Une autre espèce également grimpante, découverte dans les montagnes qui séparent l'Annam du Laos, à la hauteur du Tonkin méridional, le *Strychnos gautheriana*, a une écorce qui contient de la strychnine et de la brucine. Cette écorce nommée Hoang-nan est dite spécifique contre la rage, la lèpre et les affections chroniques et rebelles de la peau.

M. Baillon cite le *Strychnos Icaja*, de la côte occidentale de l'Afrique tropicale, dont la racine rouge très amère, très toxique, est considérée dans ce pays comme poison d'épreuve très énergique.

Strychnos Ignatii ou Ignacia Amara : donne une graine qui, nommée d'abord Igasür aux îles Philippines, fut dénommée Fève

de Saint-Ignace par les jésuites espagnols, qui croyaient avoir trouvé dans cette semence une panacée universelle. Linné fils la décrivit sous le nom de Ignatia, et M. de Lamarck a réuni cette plante au genre Strychnos.

Le *Strychnos Ignatii* habite surtout les Philippines ; c'est un petit arbre dont la tige dressée porte des rameaux très longs, comme sarmenteux, des feuilles ovales aiguës, trinervées à la base et à pétiole très court ; les fleurs, dont l'odeur agréable rappelle le parfum du jasmin, sont formées d'un calice gamosépale, court, à cinq divisions, d'une corolle blanche à long tube, et dont les cinq divisions sont peu marquées. Cette corolle porte cinq étamines dont les filets sont peu visibles. L'ovaire devient un fruit sphérique ou ovoïde de la grosseur d'une poire moyenne, à épicarpe coriace; il contient des graines très irrégulières, ovoïdes, présentant souvent un angle dû à la compression mutuelle, de la grosseur d'une aveline ; ces graines, brunes ou gris foncé, présentent un albumen corné, riche surtout en strychnine.

STRYCHNOS SERVANT A LA PRÉPARATION DU CURARE

1° *Strychnos Tieuté*, de Java, caractérisé par ses tiges grimpantes inermes, à écorce amère; par ses feuilles oblongues, aiguës à la base et à trois nervures, ses fleurs en cymes axillaires, corymbiformes.

2° *Strychnos Castelnœana*, liane observée pour la première fois par De Castelnau, chez les Indiens Orégones.

La tige de ce Strychnos, longue de plus de vingt mètres, s'accroche par des crocs puisssants aux arbres voisins ; elle présente comme les rameaux un épais duvet velouté, fauve ou de couleur de rouille, des feuilles opposées dont les nervures fortement accusées en creux au-dessus, en saillie en dessous, portent également le duvet roux des rameaux, des fleurs blanchâtres en cymes et un fruit charnu oligosperme de la grosseur d'un pois.

En Guyane, le Strychnos toxifera ; dans le haut Pérou, le

Strychnos crevauxiana; au Brésil et dans les pays voisins, les Strychnos Jobertiana Triplinervia, Depauperata, Subcordata, Guyanensis, Brasiliensis, Gubleriana, Rubiginosa servent également à la préparation du curare.

On prétend que le péricarpe d'un grand nombre de strychnos des deux mondes est comestible; on a cité surtout le Strychnos spinosa; cela demande à être constaté.

On mange au Soudan les baies du Strychnos innocua, et celles des Strychnos densiflora et brachiata sont mangées impunément par les animaux.

Aux Indes, le Strychnos potatorum ou « Titan Cotte » sert à purifier l'eau.

Au Brésil, l'écorce des Strychnos Colubrina et Brasiliensis passent pour médicaments amers toniques et fébrifuges.

Le *Curare*, connu d'abord en Europe sous le nom de Poison des Sauvages de l'Orénoque, est une matière extractive noire, brillante, très soluble dans l'eau bouillante, tantôt presque exclusivement composée d'extraits préparés par divers procédés, mais provenant de végétaux rangés dans les strychnées; le plus souvent d'un mélange de sucs végétaux ou de solutions concentrées sous forme d'extrait et additionnées, dit-on, quelquefois du venin du Trigonocéphale? Les plantes ajoutées dans cette préparation sont souvent très différentes comme propriétés et s'éloignent comme caractères des Strychnées. On ajoute, en effet, à l'extrait toxique des divers strychnos :

Le Pani appartenant probablement au genre Cocculus (Menispermées).

Le Tara (Aroïdées).

Le Schœnobilus Daphnoïdes (Thyméleacées).

Le Pipi Petiveria tetrandra (Phytolaccacées).

Les Piper anonœfolia, trichoneuron, pseudochurumaga (Piperitées).

Quelques Aristolochiées et des Anonacées aromatiques et non vénéneuses.

Nous en avons un exemple dans la préparation du Curare avec l'écorce de la tige et des branches du Strychnos Castelnœana cité ci-dessus. Cette écorce est épuisée par l'eau froide, le liquide rouge est additionné d'un nombre plus ou moins considérable de plantes dites toxiques, ou de sucs végétaux dits vénéneux : le liquide évaporé donne le Curare que l'on expédie en Europe dans de très petits pots en grès commun.

L'écorce de la racine du Strychnos Tieuté (voir ci-dessus) donne un extrait très toxique, l'Upas Tieuté contenant, d'après Pelletier et Caventou, la Strychnine sans brucine associée à une matière colorante rouge, la Strychnochromine, que l'on trouve également dans les lichens que l'on observe sur l'écorce de fausse angusture et qui se colore en vert par l'acide azotique.

Ce mot Upas, qui, dans les archipels de la Sonde et des Moluques, signifie « poison végétal », désigne encore un autre extrait très vénéneux et servant également à empoisonner les flèches, c'est l'Upas Antiar, fourni par l'Antiaris toxicaria, arbre de la famille des Urticées qui croît à Sumatra, Bornéo et Java.

Nous avons réuni dans un même tableau les différentes plantes qui servent à préparer le Curare.

CURARE

TABLEAU SYNOPTIQUE

destiné à faire connaître la composition des divers poisons employés sous le nom de Curare par les peuplades de l'Amérique du Sud.

RÉGION PRODUCTRICE et peuplades qui utilisent ce poison.	STRYCHNOS fondamental	CARACTÈRES PARTICULIERS DE CE STRYCHNOS	PLANTES ACCESSOIRES entrant dans la préparation du poison.
ORÉNOQUE Poison des Piaroas (Thirion)	Bejuco de Mavacure Strychnos Gubleri (Planchon)	Tige { Ecorce. — Mince, d'un gris brun ocracé. — Taches d'un blanc crétacé. Bois. — Grisâtre, très poreux. Feuilles. — Pétiolées elliptiques. — Trois nervures longitudinales. — Glabres. Racines. — Ecorce rouge ridée.	Cariri affinités botaniques Picato » inconnues etc.
HAUT AMAZONE Poison des Ticunas (La Condamine)	Strychnos Castelnœana (Weddel).	Tige { Ecorce. — Peu épaisse, gris brun avec élevures variqueuses. Bois. — Dur gris verdâtre à pores peu visibles. — Canal médullaire très étroit. Feuilles. — Opposées, grandes, couvertes de poils ferrugineux. Jeunes rameaux. — Impubescence jaune d'ocre.	Cocculus Toxicoferus Piper caudatum » geniculatum Aristolochia deltoïdea
JAPURA Poison des Pebas (Crevaux)	Strychnos Castelnœna (Crevaux)	id. id.	Strychnos Japurensis Cocculus Toxicoferus Une Spilegia Une Aroïdée (racine)
GUYANE FRANÇAISE Trios et Roucouyennes (Crevaux)	Strychnos Crevauxiana (Crevaux).	Tige { Ecorce. — Mince, d'un gris blanc. — Brunâtre sur les élevures longitudinales. Bois. — Très poreux. — Gris. Feuilles. — Moyennes, glabres. — Trois nervures longitudinales. Racines { Ecorce. — Brun rougeâtre à élevures longitudinales. Bois. — Très poreux, fines stries radiales. — Pas trace de moelle.	Un Piper indéterminé Piper lætum » hostmannianum
GUYANE ANGLAISE Poison du Macusis (Schomburgk)	Strychnos Toxifera (Bentham).	Tige { Ecorce. — Mince, raboteuse. — Longitudinalement ridée. Bois. — Grisâtre. — Traits moins colorés et fentes régulières. — Pores très visibles. Feuilles. — Vert foncé. — Cinq nervures longitudinales.	Strychnos cogens » Schomburgkii

CHAPITRE II

CHIMIE

(Strychnine. — Brucine. — Igasurine(?) — Curarine.)

Les alcaloïdes fournis par la famille des Strychnées sont les suivants :

La Strychnine,
La Brucine,
L'Igasurine (?)
La Curarine.

STRYCHNINE

La strychnine existe dans la plupart des plantes de la famille des Strychnées, mais c'est surtout dans la Fève de Saint-Ignace et dans la Noix vomique qu'on la rencontre.

La formule de la strychnine est :

$$C^{21}H^{22}Az^{2}O^{2} \text{ ou } C^{22}H^{22}Az^{2}O^{2}$$

D'après Clauss et Glassner, la véritable formule serait :

$$C^{22}H^{22}Az^{2}O^{2}$$

M. Hanriot adoptant également cette formule, c'est celle que nous prendrons dans ce travail.

Préparation. — Pelletier et Caventou ont les premiers extrait

la strychnine, et c'est de la Fève de Saint-Ignace qu'ils l'ont retirée par le procédé suivant :

La Fève de Saint-Ignace râpée est épuisée par l'éther qui dissout les matières grasses, prise et reprise plusieurs fois par l'alcool bouillant. Les diverses solutions ainsi obtenues sont concentrées par distillation et l'on additionne de potasse caustique l'extrait alcoolique obtenu. La strychnine précipite et il ne reste plus qu'à la purifier par les procédés ordinaires.

C'est ainsi qu'ils avaient extrait au début l'alcaloïde de la noix vomique ; plus tard, ils modifièrent leur procédé de la façon suivante : Au lieu de traiter l'extrait alcoolique obtenu dans la concentration de l'alcool par la potasse caustique, ils le reprirent par l'eau et ajoutèrent à la solution du sous-acétate de plomb jusqu'à cessation de précipité. Il se forme un acétate de strychnine, qui reste en dissolution, tandis que la matière colorante se combine au plomb et précipite. Une partie cependant reste dissoute avec l'excès de sous-acétate de plomb. L'hydrogène sulfuré les débarrassait du plomb ; ils filtraient, faisaient bouillir la liqueur filtrée avec de la magnésie : l'excès de cette base précipitait avec la strychnine.

Pour séparer la strychnine de la magnésie, il suffisait de laver le mélange, de le sécher et de le traiter par l'alcool à 85° qui ne dissout que la strychnine. Ils filtraient alors de nouveau et l'évaporation d'une partie de l'alcool laissait cristalliser l'alcali organique.

Avec ces procédés, la brucine reste dans les eaux-mères.

Henry a donné pour la préparation de la strychnine un second procédé que voici en substance.

La noix vomique pulvérisée, est épuisée par plusieurs décoctions dans l'eau distillée ; on obtient ainsi plusieurs solutions que l'on évapore en consistance de sirop épais ; on ajoute par portions un excès de chaux (120 grammes environ par kilogramme de noix vomique). Le mélange est séché au bain-marie, puis repris par l'alcool à 90° qui dissout la strychnine, la brucine et une

partie des matières colorantes. La solution alcoolique, distillée au bain-marie, laisse déposer à un certain degré de concentration les cristaux de strychnine alors que les cristaux de brucine restent encore en solution.

On fait cristalliser la strychnine à plusieurs reprises, ou on la traite par l'acide azotique. Dans ce dernier cas, on fait cristalliser l'azotate de strychnine qui se sépare ainsi de l'azotate de brucine presque incristallisable. On traite la solution des cristaux par l'ammoniaque et il reste de la strychnine que l'on peut considérer comme chimiquement pure.

Un troisième procédé dû à Henry fils consiste à traiter la poudre de noix vomique, directement par 4 ou 5 parties d'alcool à 80° aiguisé d'acide sulfurique. Un excès de chaux vive sature l'acide sulfurique et précipite la matière colorante.

La liqueur alcoolique est décantée, on lave à l'alcool le résidu et l'on joint cet alcool à la première liqueur. Le tout est filtré et distillé, on obtient ainsi un résidu, coloré à réaction alcaline qu'on traite par l'eau acidulée : on filtre, on concentre la liqueur et on la précipite par un léger excès d'ammoniaque. Le précipité que l'on obtient ainsi est un mélange de strychnine et de brucine que l'on sépare l'une de l'autre par l'alcool d'abord faible qui ne dissout que la brucine, puis concentré qui dissout la strychnine : celle-ci cristallise alors par refroidissement.

Un quatrième procédé imaginé par Wittstock consiste à traiter la poudre de noix vomique par l'alcool bouillant jusqu'à épuisement. — Les liqueurs réunies et distillées sont traitées par l'acétate de plomb dont on ajoute de petites proportions tant qu'il se forme un précipité. Ce moyen sépare les matières grasses, colorantes et les acides végétaux.

On filtre et lave le précipité. La liqueur obtenue est évaporée jusqu'à réduction au tiers ou à la moitié du poids de la noix vomique employée. On ajoute alors de la magnésie ; tout repose pendant quelques jours : on obtient ainsi une séparation complète de la brucine. Le précipité est repris par de l'alcool à 83° que

l'on distille et qui laisse d'abord déposer la strychnine.

Voici le procédé imaginé par Corriol et modifié par Soubeiran ; c'est celui auquel nous donnons la préférence :

La noix vomique ramollie à la vapeur d'eau est divisée au moulin ; on fait deux ou trois décoctions que l'on réunit ensuite et que l'on évapore en consistance sirupeuse, puis on ajoute de l'alcool à 90° jusqu'à ce qu'il cesse de se former un précipité.

Toute la partie mucilagineuse des semences se sépare ainsi et il ne reste dans la solution alcoolique que l'igasurate de strychnine et de brucine, de la matière colorante et des substances grasses. Le dépôt est lavé avec de l'alcool que l'on ajoute aux premières liqueurs, on distille celles-ci au bain-marie jusqu'en consistance d'extrait.

Cet extrait est redissous dans l'eau froide, puis on chauffe la liqueur et on la traite par un excès de lait de chaux : la brucine, la strychnine et une certaine quantité de matière colorante se précipitent. On exprime, on sèche le précipité qu'on reprend à deux reprises par l'alcool bouillant à 90°. On distille, et le résidu ne contient que de la strychnine, de la brucine et des matières colorantes. Traité par l'alcool à 53°, il perd la brucine et la matière colorante. Le résidu n'est plus constitué que par la strychnine que l'on peut reprendre par l'alcool à 80° bouillant, puis laisser cristalliser par refroidissement.

Procédé d'épuisement Rother. — Nous avons vu, dans le procédé précédent, traiter la noix vomique par la vapeur d'eau, de façon à la mieux faire pénétrer par le dissolvant.

Dans le même but, Rother conseille d'employer comme véhicule le liquide suivant, pour éviter que la matière gommeuse et mucilagineuse entre en solution.

Sel marin	10 gr. 63
Alcool	851 gr.
Eau	851 gr.
Noix vomique en poudre fine.	851 gr.

Le chlorure de sodium donne peut-être lieu à une double décomposition d'où résulte la production de chlorhydrates de strychnine et de brucine et celle de l'igasurate de sodium.

Voici d'après Dragendorff les rendements en strychnine et brucine des différentes plantes qui contiennent ces alcaloïdes :

La noix vomique (Strychnos nux vomica) donne 1.162 à 1.121 de strychnine et de brucine pour 100. L'écorce de fausse angusture contient 2.4 pour 100 de brucine, des traces seulement de strychnine. L'écorce de strychnos ligustrina ne contient guère que de la brucine.

La Fève de Saint-Ignace (Strychnos Ignatii) contient 1.39 pour 100 d'un alcaloïde qui est surtout de la strychnine.

Essai de la Strychnine. — On la traite par l'alcool faible qui dissout la brucine. La strychnine restante est reprise par l'alcool à 90°. On fait cristalliser, en laissant un peu d'eaux mères où sont retenues les dernières traces de brucine.

On peut aussi traiter la strychnine par l'acide azotique : l'azotate de strychnine cristallise bien, tandis que celui de brucine est presque incristallisable.

La méthode de Robiquet est basée sur la grande différence de fusibilité des deux bases. On délaie la strychnine dans l'eau chaude. On ajoute quelques gouttes d'acide chlorhydrique. On fait bouillir le précipité obtenu par l'ammoniaque. Dans le cas de la strychnine, le précipité est pulvérulent, tandis qu'il est visqueux et adhérent au vase s'il y a de la brucine.

La réaction à l'aide de l'acide nitrique est plus sûre et plus employée. (J. Regnauld.)

Les matières étrangères sont signalées par le résidu que donne la solution de la strychnine dans l'alcool à 90°; elle ne doit pas perdre sensiblement de poids après un traitement à l'eau. Elle est entièrement soluble dans les acides ; le contraire dénoncerait la présence de corps gras.

Propriétés. — De sa solution alcoolique, la strychnine cristallise par évaporation spontanée en octaèdres à base rectangle. Les

dièdres des faces, à la base, ont 88°30′ et 91°30′ (Regnault). Elle cristallise aussi en prismes rhombiques terminés par des pyramides à quatre faces. (Schabus, Kenngott.) Leur densité est égale à 1,359 à 18° (Clarke). Elle fond à 284° (Clauss, Glassner, J. Regnault et Villejean), à 285° (Haubner). A 300°, elle commence à charbonner.

Elle est incolore, sans odeur, d'une saveur métallique et d'une amertume telle que $\frac{1}{600.000}$ dissous dans l'eau fait encore percevoir une saveur insupportable caractéristique.

Sa solubilité dans l'eau est très faible : 7000 p. d'eau froide, 6677 p. d'eau à 10° en dissolvent 1 gr. L'eau bouillante peut en contenir la même quantité pour 2,500 gr.

L'alcool absolu n'en dissout pas. (Merck.)

L'alcool à 83° c. bouillant parvient à en dissoudre 10 % (Wittstein).

L'alcool à 95° c. dissout	0,936	%	
L'éther.	0,08	»	
L'alcool amylique	0,55	»	
La benzine.	0,607	»	(Dragendorff)
Le chloroforme	14,3	»	(Schlimper)
»	20	»	(Pettenkofer)
La glycérine	0,33	»	(Cap Garrot)

Les huiles essentielles dissolvent facilement la strychnine, tandis que les huiles grasses en dissolvent à peine.

Suivant que l'on examine cette substance au polarimètre dans un dissolvant ou dans un autre, le pouvoir rotatoire diffère. Aussi, dissous dans l'alcool amylique, il est à peu près le double de ce qu'il est en solution dans le chloroforme ou l'alcool.

En solution alcoolique, elle dévie le plan de la lumière polarisée.

$$[\alpha]^{r} = -132^{\circ}\,07'$$ (Bouchardat).

Réactions chimiques. — Nous commençons l'exposé de ces réactions par celle qu'ont décrite MM. Blarez et Hanriot. Si l'on vient à prendre une solution neutre d'un sel de strychnine et qu'on ajoute à cette solution une trace d'acide, de préférence

de celui existant dans la solution, on obtient un précipité cristallin abondant. Tout ou presque tout l'alcaloïde est précipité à tel point que l'ammoniaque produit à peine un louche.

Ce précipité se redissout dans un excès d'acide, et la liqueur obtenue précipite par l'eau si on n'en ajoute pas un trop grand excès.

Le fait a été vérifié pour l'acide sulfurique, l'acide chlorhydrique, l'acide azotique, l'acide oxalique, l'acide tartrique et même l'acide acétique.

Voici les quelques explications données par les auteurs à propos de l'acide sulfurique et de l'acide chlorhydrique qu'ils ont plus particulièrement étudiés.

Quelques gouttes d'acide sulfurique sont ajoutées : la liqueur se prend en une masse de cristaux ; on a :

$$C^{22}H^{22}Az^{2}O^{2}H^{2}SO^{4}$$

Sulfate acide de strychnine.

Les eaux-mères précipitent à peine par l'ammoniaque et ne renferment que 0,0013 de strychnine °/₀.

L'acide chlorhydrique donne la même réaction, mais on a un chlorhydrate neutre :

$$C^{22}H^{22}Az^{2}O^{2}HCl\,1^{1}/_{2}H^{2}O$$

On ne peut pas admettre la formation d'un sel acide jouissant d'une solubilité différente : la solubilité du chlorhydrate dans l'eau additionnée d'acide chlorhydrique n'est que de 0,004136 °/₀.

On voit donc que pour enlever la strychnine à un mélange d'alcaloïdes, on ne peut employer des solutions acides, puisque l'on courrait risque de former un sel acide presque insoluble dans l'eau.

On ne peut malheureusement pas utiliser cette réaction pour séparer la strychnine et la brucine, un excès de cette dernière base empêchant la précipitation de la strychnine par un acide.

Ces faits expliquent jusqu'à un certain point les mécomptes subis quelquefois dans l'extraction de la strychnine.

La réaction caractéristique de la strychnine consiste à faire

réagir sur sa dissolution dans l'acide sulfurique contenant 1 % d'acide nitrique, un oxydant énergique, tel que le bichromate de potasse. On peut aussi se servir d'autres agents oxydants, comme l'oxyde de plomb, etc. On obtient ainsi une couleur bleue fugace, puis violette, enfin rouge.

Nous reviendrons sur cette réaction à propos de la toxicologie.

Avec l'acide iodique, les iodates et l'acide sulfurique, on obtient la mise en liberté de l'iode, et avec les cristaux de strychnine des colorations violettes. (Lefort.)

Si dans une solution de strychnine ou d'un de ses sels on fait passer un courant de chlore, ou si on verse de l'eau chlorée, on voit naître une opalescence, ou un dépôt blanc floconneux qui tient à la formation d'une combinaison chlorée insoluble paraissant constituée par la trichlorostrychnine.

Action de l'électrolyse. — Avec la strychnine, à l'état de sulfate, sous l'influence de l'électrolyse, M. Bourgoin a obtenu les résultats suivants : Au début, le compartiment négatif se remplit de nombreux cristaux ; il se dégage de l'acide carbonique, de l'oxyde de carbone, puis une coloration jaune apparaît dans le compartiment positif et les cristaux disparaissent rapidement dans la solution négative.

La réaction de Sonnenschein à l'oxyde de cérium, celle de Letheby par l'électrolyse seront décrites plus loin.

La sulfate de manganèse donne une coloration violette. L'acide chloreux et chlorique, le chlorate de potasse donnent avec l'acide sulfurique et la strychnine une coloration rouge. (Lefort.)

La strychnine traitée par la potasse aqueuse ou alcoolique donne une coloration violette. Chauffée avec une solution concentrée de potasse, il se forme un peu de quinoléine.

LIMITE DE CERTAINS RÉACTIFS

L'ammoniaque indique . . . . . $\left\{ \begin{array}{l} \frac{1}{2.500} \text{ de strychnine.} \\ \frac{1}{5.000} \text{ au microscope.} \end{array} \right.$

La potasse et le carbonate de potasse donnent les mêmes résultats.

L'iodure de potassium indique . . .	$\frac{1}{100}$	au bout de quelques secondes.
	$\frac{1}{500}$	au bout de deux minutes.
	$\frac{1}{2.000}$	après sept minutes.
	$\frac{1}{5.000}$	après un temps plus long.
Le tannin précipite jusqu'à.	$\frac{1}{40.000}$	
Le chlorure de platine précipite jusqu'à	$\frac{1}{5.000}$	
Le chlorure d'or précipite	$\frac{1}{1.000}$	à $\frac{1}{2.000}$
Mais à	$\frac{1}{40.000}$	rien.
Le chromate neutre de potasse précipite	$\frac{1}{1.000}$	
» acide » »	$\frac{1}{15.000}$	
L'acide picrique	$\frac{1}{20.000}$	
Solution d'iode ioduré de	$\frac{1}{80.000}$	à $\frac{1}{100.000}$
Solution de brome bromhydrique . .	$\frac{1}{10.000}$	vert jaunâtre.
	$\frac{1}{50.000}$	jaune sale se redissolvant.

D'après Wenzell, le réactif le plus sensible de la strychnine est une dissolution de permanganate composée de la façon suivante :

Permanganate	1
Acide sulfurique	200

Limite de sensibilité $\frac{1}{900.000}$ lorsque le bichromate a pour limite $\frac{1}{100.000}$ (*Wenzell. Zeit für analyt. Chem.*, t. X, p. 226.

Lorsqu'on ajoute à une solution froide d'un sel, une solution de sulfarséniate de sodium, on obtient un précipité volumineux jaune qui se transforme après quelques heures en cristaux capillaires. (Bulletin Société chimique, t. XII, p. 487.)

Si à une solution alcoolique de sulfate de strychnine on ajoute du sulfure d'ammonium sulfuré, on obtient des cristaux d'un rouge orange, en forme d'aiguilles. Après douze heures, les parois du vase en sont tapissées. Ils sont solubles dans l'eau, l'alcool,

l'éther et le sulfure de carbone. L'acide sulfurique les décompose en eau et en gouttelettes de persulfure d'hydrogène. Cette réaction a été d'abord étudiée par Hoffmann, puis par Schmidt, mais en ces derniers temps Hoffmann a repris la question et a appliqué la formule suivante à ce corps :

$$(C^{22}H^{22}Az^{2}O^{2})^{2}H^{2}S^{2}S^{4}$$

l'assimilant aux periodures de strychnine de Jörgensen.

Action de l'iodoforme. — On obtient en saturant de strychnine une solution chaude d'iodoforme dans l'alcool, et laissant refroidir, de longues aiguilles prismatiques qu'on lave et qu'on dessèche à l'abri de l'air et de la lumière. Ce corps a pour formule :

$$(C^{22}H^{22}Az^{2}O^{2})_{3}CHI^{3}$$

Il est altérable ; à la lumière l'iodoforme est mis en liberté. Insoluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'alcool à 98°, soluble dans l'éther et le chloroforme. Les acides étendus mettent l'iodoforme en liberté et régénèrent le sel de strychnine ; avec les autres alcaloïdes, on n'a pas de sels définis. (Lextreit).

D'après M.W. F. de l'Arbre, quelques sels d'alcaloïdes naturels tels que la strychnine forment avec le taurochalate et le glycocholate de soude obtenus de la bile des combinaisons pour la plupart peu solubles dans l'eau. Dans les uns, la soude est remplacée par l'alcaloïde, dans les autres on rencontre un excès d'acides biliaires ou un excès d'alcaloïde.

Les combinaisons acides sont obtenues par l'emploi d'une solution acidulée par l'acide acétique de taurocholate ou de glycocholate de soude.

Le glycocholate de strychnine est cristalisé, soluble dans un excès de bile ou de sel alcalin. L'acide chlorhydrique dédouble ces combinaisons : l'ammoniaque et les autres bases les décomposent.

La strychnine distillée avec 10 fois son poids de potasse et une petite quantité d'eau, donne un composé huilé se prenant en masse par refroidissement. Traité par les acides étendus, ce composé fournit une certaine quantité d'un corps présentant les réactions de l'Indol.

Si on distille environ 250 gr. de strychnine avec 5 kil. zinc en poudre par portions de 40 à 50 gr., on obtient des produits bouillant :

1° de 165° à 180°
2° de 230° à 300°.

Cette seconde fraction a encore été subdivisée en produits bouillant : 1° de 240° à 250° ; 2° au delà de 290°. On a obtenu des produits bouillant de 165 à 180°, un corps passant à 173° qui serait la γ Lutidine (C^7H^9Az) isomère de la β Lutidine. Les produits bouillant à 290° n'ont pas été analysés (Seichilone et O. Magnanimi.)

ACTION DES CORPS OXYDANTS ET DE L'ACIDE NITRIQUE SUR LA STRYCHNINE

Si on fait agir sur la strychnine une solution alcoolique de permanganate de potasse, la moitié de l'azote se dégage à l'état de gaz ammoniac. (Vanklyn, Gamgée.)

La strychnine dissoute dans l'eau et additionnée d'un peu d'acide sulfurique est traitée par du permanganate jusqu'à ce qu'il ne soit plus décoloré. On filtre et les liqueurs sont additionnées de sulfate de cuivre. On obtient un précipité vert pâle, qui est lavé, filtré et séché. On le met en suspension dans l'alcool ; on fait passer un courant d'hydrogène sulfuré. Par évaporation de l'alcool filtré, on a un acide. Cet acide est sous forme d'une masse blanche inaltérable, peu soluble dans l'eau et l'éther, mais soluble dans l'alcool, les acides et les bases.

Récemment précipité, il se colore au contact de l'air. Sa formule est : $C^{11}H^{11}AzO^3,H^2O$. On la double généralement.

Son sel d'argent : $C^{11}H^{10}AzO^3Ag,H^2O$, est blanc, peu altérable à la lumière. La strychnine ingérée se transforme en cet acide qu'on retrouve dans l'urine. Le sel calcaire donne à la distillation sèche un peu de scatol et quelques aiguilles qui n'ont point été analysées.

On peut obtenir le même acide quand on oxyde la strychnine par l'acide chromique ou l'eau oxygénée concentrée. Ce dernier réactif en solution étendue donne une nouvelle base dérivant de la strychnine et dont les sels sont beaucoup plus solubles que ceux de la strychnine. (Hanriot.)

Avec un excès de permanganate on obtient un acide cristallisé, fusible, soluble dans l'alcool, l'éther et la benzine, et qui paraît être un acide carbopyridique. Rendement très faible. (Pffugge.)

L'azotite de potasse réagit sur une solution bouillante de strychnine en donnant un vif dégagement d'azote. La liqueur précipitée par l'ammoniaque donne un dépôt qui, séparé et dissous dans l'alcool, donne deux sortes de cristaux : les premiers, jaune orangés, sont appelés par l'auteur du travail, Schutzenberger, oxystrychnine ; les seconds, rouges, seraient la dioxystrychnine.

Les premiers auraient pour formule : $C^{22}H^{28}Az^{2}O^{6}$

Les seconds » » $C^{22}H^{28}Az^{2}O^{7}$

Hanssen, dans un travail qui est le corollaire naturel de celui qu'il a effectué sur la brucine, a cherché à retirer le même corps de la strychnine.

Il traite de la strychnine (point de fusion 284°) dissoute dans de l'acide sulfurique dilué, par de l'acide chromique, et il obtient d'une façon plus rapide que pour la brucine un corps qu'il reconnut pour être le même que celui isolé avec la brucine.

Formule de ce corps : $C^{16}H^{18}Az^{2}O^{4}$

Théor.	Trouvé.
C = 63,57	C = 63,21
H = 5,96	H = 6,41
Az. = 9,27	N = 9,20

Point de fusion 285°, et la substance commence à se décomposer à 290° en donnant de l'acide carbonique.

On obtient donc par oxydation de la strychnine et de la brucine un corps renfermant le groupe $C^{16}H^{18}Az^{2}O^{2}$ (Hanssen, Berichte, 1885, n° 12, p. 1,917) qui serait commun aux deux substances.

Action de l'acide nitrique. — On dissout la strychnine dans cinq fois son poids d'$AzHO^3$ fumant refroidi à — 10°. On verse alors la solution dans deux fois son poids d'eau à 0°. Le tout se prend en masse cristalline : on essore à la trompe, et on a le nitrate de dinitrostrychnine.

Si on a refroidi avec soin, le rendement est presque théorique. Le contenu des eaux-mères est une substance rouge. La base est précipitée de sa solution aqueuse par l'ammoniaque. On la dissout et fait cristalliser, soit dans l'alcool, soit dans le chloroforme. Ce sont des prismes jaunes peu solubles dans l'eau et l'éther. (Hanriot.) Ils fondent à 205°.

Clauss et Glassner, en traitant une solution alcoolique bouillante de strychnine par un courant d'acide azoteux, ont obtenu une dinitrostrychnine qui se distingue de la précédente :

1° Par son point de fusion = 226° ;

2° Son insolubilité dans le chloroforme ;

3° La difficulté avec laquelle elle donne des amides.

Chlorhydrate de Dinitrostrychnine $C^{22}H^{20}(AzO^2)^2Az^2O^2HCl$. — La Dinitrostrychnine se dissout dans les acides faibles et précipite par un excès d'acide. Le précipité se dissout dans l'eau-mère et cristallise par refroidissement. Voici les chiffres de l'analyse du chlorhydrate :

	Trouvé	Cherché
	—	—
C	55,24	55,93
H	4,76	4,42
Az.	11,52	12,8
Cl	7,71	7,52

Nitrate de Dinitrostrychnine. — Cristallise de sa solution dont il est précipité par un excès d'acide, et détone quand on le chauffe.

Diamidostrychnine : $C^{22}H^{20}(AzH^2)^2Az^2O^2$. — La Dinitrostrychnine (Hanriot), traitée par l'eau additionnée d'acide chlorhydrique,

est chauffée à 100° avec de l'étain métallique jusqu'à solution incolore. On filtre, on neutralise par AzH^4O et il se forme par refroidissement des cristaux qui sont une combinaison de chlorure d'étain et de diamidostrychnine.

On précipite la liqueur par l'hydrogène sulfuré. On filtre et on neutralise par l'ammoniaque. La liqueur se prend en masse de cristaux rayonnés de diamidostrychnine; si la liqueur-mère est rouge, c'est que l'action de l'étain n'a pas été suffisante, il faut aciduler et faire bouillir à nouveau.

Les autres réducteurs n'ont pas donné de résultats.

Les purifications se font dans le chloroforme.

On obtient ce corps en houppes soyeuses, lorsqu'il est précipité par l'ammoniaque en solution chlorhydrique étendue. En solution chloroformique on obtient des prismes efflorescents. La lumière l'altère et le colore en jaune. Fond à 263.

Chlorhydrate de Diamidostrychnine (Hanriot) :

$$C^{22}H^{20}(AzH^2)^2Az^2O^2HCl.$$

Cristallise en prismes aigus de sa solution alcoolique. Avec le chlorure de platine, il donne un chloroplatinate stable en présence d'un excès de chlorure de platine. Par le lavage il se décompose en donnant une solution violette.

Action des Oxydants.— Sous l'influence des oxydants (nitrate d'argent, bichromate de potasse, hypochlorite), il donne une coloration bleu foncé qui n'est stable qu'en présence d'un excès d'acide.

Voici, d'après Hanriot, auteur de ce mémoire intéressant, sur ces produits d'oxydations de la strychnine, la manière d'obtenir cette coloration caractéristique.

La solution de diamidostrychnine est additionnée de quelques gouttes d'hypochlorite de chaux. On a un précipité vert sale qui se dissout en bleu dans l'acide chlorhydrique. Un excès d'acide fait virer au violet. La solution est décolorée par l'eau, la liqueur peut être ramenée au bleu par l'acide chlorhydri-

que. On peut répéter plusieurs fois la décoloration sur la même solution.

Action de l'acide nitreux sur la diamidostrychnine. — La diamidostrychnine en solution dans l'alcool soumise à l'action de l'acide nitreux régénère, non pas la strychnine, mais un corps différent, la nitrostrychnine, qui doit être identique à celle de Clauss et Glassner. La comparaison n'a pu être faite, faute de matière.

La diamidostrychnine dissoute dans l'acide nitrique à 0°, et soumise à l'action de l'acide nitreux, se colore en rouge brun. Il se dégage abondamment de l'azote.

Par l'ammoniaque, on a un précipité brun amorphe.

Cacostrychnine : $C^{23}H^{22}(AzO^2)^3Az^2O^4$? (Clauss et Glassner.) — Ce corps a été obtenu en chauffant l'azotate de strychnine avec un excès d'acide nitrique ; il se dégage de l'acide carbonique ; puis, par refroidissement, il se sépare un beau corps jaune se présentant sous forme de cristaux tabulaires hexagonaux. Peu soluble dans l'eau, l'alcool ; presque insoluble dans les dissolvants ordinaires, chloroforme, benzine, éther, il est légèrement soluble dans les acides chauds. La potasse alcoolique le dissout et donne une coloration violette. Comme la plupart des produits nitrés, elle détone avant de fondre.

Son chloroplatinate a pour formule

$$(C^{22}H^{22}Az^5O^{10}HCl.)^2PtCl_4$$

et se présente sous forme d'un précipité jaune.

ACTION DE L'EAU DE BARYTE

En chauffant de la strychnine dans des tubes scellés de 135° à 140° avec 10 fois son volume d'eau de baryte, MM. Gal et Etard ont obtenu des corps nouveaux :

La dihydrostrychnine : $C^{22}H^{26}Az^2O_4$

La trihydrostrychnine : $C^{22}H^{28}Az^2O^5$

(Nous verrons plus loin que des phénomènes d'hydratation

analogues ont été constatés par l'action d'une solution alcoolique de potasse sur la dichloro et la trichlorostrychnine. Dans ce dernier cas il se forme de la trihydrodichlorostrychnine et de la trihydrotrichlorostrychnine).

Le contenu des tubes scellés est additionné d'eau bouillie, on traite par l'acide carbonique et on évapore dans le vide : la dihydrostrychnine cristallise d'abord, la trihydrostrychnine reste dans les eaux-mères.

La première est peu soluble dans l'eau et les dissolvants neutres. Sa dissolution s'altérant à l'air, elle possède des propriétés réductrices marquées et donne avec l'azotate d'argent le miroir. Avec l'eau de brome, on a une coloration pourpre, puis un précipité floconneux gris ardoisé. Avec le perchlorure de fer et le bichromate de potasse, elles donnent des produits d'oxydation colorés. Elles s'unissent au bisulfite de soude. Elles ne donnent pas la réaction par le bichromate et l'acide sulfurique.

Le chlorhydrate est un sel hygrométrique.

Le tartrate cristallise en prismes peu solubles dans l'eau.

ACTION DU CHLORE

On connaît trois dérivés chlorés de la strychnine :

Chlorostrychnine, strychnine		monochlorée	$C^{22}H^{21}ClAz^{2}O^{2}$ (Laurent.)
Dichlorostrychnine	»	dichlorée	$C^{22}H^{20}Cl^{2}Az^{2}O^{2}$ (G. Bouchardat.)
Trichlorostrychnine	»	trichlorée	$C^{22}H^{19}Cl^{3}Az^{2}O^{2}$ (Pelletier.)

Strychnine monochlorée. — On fait passer un courant de chlore dans une solution chaude de chlorhydrate de strychnine. La liqueur devient rose; au bout de quelque temps il se dépose une substance résineuse. On filtre, on ajoute goutte à goutte de l'ammoniaque étendue, on agite constamment et on filtre aussitôt que le trouble produit se maintient. Une nouvelle addition d'ammoniaque dans la liqueur filtrée précipite la strychnine monochlorée.

Un autre procédé consiste à faire passer un courant de chlore dans son chlorhydrate. On précipite cette solution par l'ammoniaque et on traite le précipité par l'alcool qui enlève la strychnine chlorée et la bichlorée. On agite la solution alcoolique avec une solution d'acide chlorhydrique étendue, l'acide chlorhydrique s'empare de la mono et dichlorostrychnine. On évapore cette solution, le chlorhydrate de chlorostrychnine se sépare le premier. On transforme pour le purifier en sulfate (G. Bouchardat et Richet).

Propriétés. — Assez soluble dans l'éther, l'alcool absolu et le chloroforme ; il cristallise dans l'alcool à 50°.

$$\text{P. R. } [\alpha]^{D} = -104^{\circ}\ 6'.$$

En solution acide étendue $[\alpha] = -\ 38^{\circ}\ 75'$.

Ce qui caractérise cette strychnine chlorée, c'est qu'elle donne des sels, tandis que les autres strychnines chlorées n'en donnent pas.

Le bichromate de potasse et l'acide sulfurique colorent sa solution en pourpre.

Par ébullition avec la potasse alcoolique, on obtient la trihydrochlorostrychnine, $C^{22}H^{27}ClAz^{2}O^{5}$, sel peu stable.

Strychnine bichlorée : $C^{22}H^{20}Cl^{2}Az^{2}O^{2}$ se trouve dans les eaux-mères de la précédente et cristallise dans l'alcool en petits cristaux aiguillés.

Soluble dans les acides, mais il ne se forme pas de sels.

La potasse alcoolique la transforme en trihydrodichlorostrychnine : $C^{22}H^{26}Cl^{2}Az^{2}O^{5}$.

Strychnine trichlorée : $C^{22}H^{19}Cl^{3}Az^{2}O^{2}$. — Ce corps admis par Pelletier (1858) se présente sous forme de cristaux microscopiques qui se colorent à l'air. On les obtient en faisant passer un courant de chlore dans la solution de chlorhydrate de strychnine jusqu'à saturation. On enlève les flocons blancs qui se forment. Ils sont recueillis, lavés, dissous dans l'éther, et par évaporation

lente, la trichlorostrychnine cristallise : elle ne se combine pas aux acides.

L'acide sulfurique contenant de l'acide azotique donne une coloration rouge.

Enfin la solution alcoolique de potasse donne à chaud, comme avec les autres, la trihydrotrichlorostrychnine : $C^{22}H^{25}Cl^{3}Az^{2}O_{5}$.

ACTION DU BROME

Si on vient à traiter une solution de chlorhydrate de strychnine par le brome, on obtient un précipité résineux. Il reste un autre corps en solution. L'ammoniaque fournit un précipité soluble dans l'alcool, et cristallisant en aiguilles. D'après Laurent, qui fit cette remarque, on aurait affaire à de la strychninebromée mêlée à un peu de strychnine.

Ces travaux ont été repris, dans ces derniers temps, par M. Shenstone. Ce chimiste fait agir le brome sur le chlorhydrate de strychnine. Le corps trouvé, qui n'est autre chose que le corps de Laurent, est cristallisé, plus soluble à chaud qu'à froid. Le chloroforme le dissout. Sa formule est : $C^{22}H^{21}BrAz^{2}O^{2}$.

Il forme, avec l'iodure de méthyle, une combinaison cristallisée. Par évaporation des eaux-mères, on obtient une masse d'abord gélatineuse, puis cristallisée ensuite.

Deux molécules de brome mêlées à une solution de une molécule de strychnine, donnent la résine de Laurent. Si on opère à 40°, on a une poudre jaune qui se précipite. Elle perd du brome à l'air et constitue le bibromure de bromostrychnine : $C^{22}H^{21}BrAz^{2}O_{2}Br^{2}$.

L'ammoniaque en sépare de la bromostrychnine.

Le précipité chauffé dans son eau-mère pendant quelques heures se dissout et donne un produit d'oxydation plus élevé.

La bibromostrychnine n'a pu être obtenue à l'état pur par l'auteur.

L'acide azotique concentré chasse le brome de la bromostrychnine. L'addition d'eau donne des dérivés nitrés décrits par

Nicholson et Abel, Clauss, Hanriot et autres, et la liqueur filtrée contient de l'acide picrique. Il a été isolé et analysé. La strychnine donne le même résultat. On en obtient environ 12 %.

Cette question a été reprise, dans ces derniers temps, en Allemagne, par M. F. Haubner. C'est ce travail que nous allons analyser.

Bromostrychine. — Si on fait agir deux atomes de brome dissous dans de l'eau sur une dissolution de bromhydrate de strychnine, on obtient une dissolution incolore de bromhydrate de bromostrychnine.

La lessive de soude donne de la monobromostrychnine qui, traitée par l'alcool faible, cristallise en rhomboèdres fondant à 222°; l'analyse donne :

Trouvé	Cherché	
C = 60,6	C = 61,10	
H = 5,2	H = 5,1	Formule : $C^{22}H^{21}BrAz^{2}O^{2}$
Br = 19,08	Br = 19,3	

Traitée par le chlorhydrate de potasse et l'acide sulfurique, il se fait une coloration bleue fugace. Elle se dissout peu dans l'eau, difficilement dans l'éther, plus facilement enfin dans le chloroforme, la benzine, l'alcool faible. La dissolution chlorhydrique est précipitée par le tannin, l'acide phosphomolybdique, le chromate de potasse, l'eau chlorée, etc., etc.

Chlorhydrate de bromostrychnine : $C^{22}H^{21}BrAz^{2}O^{2},HCl$. — Il donne des cristaux appartenant au système rhomboïdal.

Bromhydrate de bromostrychnine : $C^{22}H^{21}BrAz^{2}O^{2},HBr$. — Cristaux identiques aux précédents.

Nitrate de bromostrychnine : $C^{22}H^{21}BrAz^{2}O^{2},AzO^{3}H$. — On l'obtient en dissolvant de la bromostrychnine dans de l'eau contenant de l'acide azotique. Cristaux en aiguilles difficilement solubles.

Sulfate de bromostrychnine : $C^{22}H^{21}BrAz^{2}O^{2},H^{2}SO^{4}+7H^{2}O$. — Si on fait agir la bromostrychnine sur l'iodure de méthyle en solu-

tion alcoolique, on obtient des petits cristaux brillants comme la nacre, facilement solubles dans l'alcool dilué, peu solubles dans l'eau, mais insolubles dans l'éther, le chloroforme et l'éther de pétrole. Exposé au contact de l'air, il devient jaune.

Monobromostrychninehydroxyméthyle. — On a obtenu cette base en faisant digérer avec de l'oxyde d'argent fraîchement précipité dans de l'alcool dilué le corps obtenu précédemment.

L'iodure d'argent enlevé, elle cristallise en aiguilles enchevêtrées. Elle contient quatre molécules d'eau. Se carbonise à 265° sans fondre avant.

Par l'action de trois molécules de brome aqueux sur une molécule de bromhydrate de strychnine on obtient un précipité jaune en grande abondance; la potasse ne précipite plus la liqueur. Mais ce précipité chauffé modérément et exposé à l'air, perd du brome et sa couleur s'éclaircit. La solution alcoolique alcaline à froid, est acide après l'action de la chaleur. Evaporée à basse température, à l'effet d'éviter la formation de résine, elle se colore peu à peu en rouge et on obtient des cristaux durs, rhomboédriques, qui ont la composition d'une dibromostrychnine : $C^{22}H^{20}Br^{2}Az^{2}O^{2}$. Ce corps est soluble dans l'alcool dilué, le chloroforme et la benzine, mais peu dans l'eau. La solution alcoolique devient résineuse. A 230°, elle gonfle, émet des vapeurs rouges. Avec le chromate de potasse et l'acide sulfurique, pas de coloration ; l'analyse a donné :

Trouvé.	Théor.
C = 50,84	C = 51,2
H = 4,4	H = 4,1
Br. = 32,3	Br. = 32,5

Chlorhydrate de dibromostrychnine: $C^{21}H^{20}Br^{2}Az^{2}O^{2},HCl$.— Cristaux aiguillés, brillants, groupés en rosettes, solubles dans l'eau ; se résinifient par la chaleur :

Le monobromostrychnine a le brome solidement fixé dans sa molécule. Il n'en est pas de même de la dibromo qui, chauffée avec de l'eau, le perd sous forme d'acide bromhydrique. Dans cette

liqueur traitée par la potasse, on a obtenu un précipité qui est une base actuellement étudiée par M. Haubner.

ACTION DE L'IODE

Si on mélange de la strychnine avec de l'Iode, on obtient un mélange brunâtre. On ajoute de l'eau, on broie quelques instants, on reprend par l'eau bouillante et on a de l'iodhydrate de strychnine: $4(C^{21}H^{22}Az^2O^2)3I^2$. Le résidu insoluble, dissous dans l'alcool bouillant, laisse déposer de petits cristaux ressemblant à l'or mussif.

On obtient le même produit en traitant une solution d'iodhydrate de strychnine par l'acide iodique. On dissout le précipité brun, on le fait digérer avec du bi-carbonate de soude qui dissout l'iode en excès et on a une poudre jaune orange : c'est l'iodostrychnine de Pelletier. Insoluble dans l'eau froide, à peine soluble dans l'eau chaude, un peu soluble dans l'alcool aqueux, enfin soluble dans l'alcool à 90°, insoluble dans l'éther. Infusible, chauffée elle donne de l'iode et charbonne. Les acides étendus sont sans action à froid et la décomposent à chaud.

L'acide chlorhydrique est sans action, l'acide sulfurique la décompose ainsi que l'acide azotique. Dans tous les cas, il y a formation du sel de l'acide qui attaque : excepté pour l'acide azotique ; là une partie de la strychnine est décomposée.

L'ammoniaque est sans action, la potasse et la soude l'attaquent à chaud. Le nitrate d'argent précipite l'iode à l'état d'iodure d'argent, et la strychnine reste plus ou moins altérée.

Periodure de strychnine, triiodure de strychnine, biiodure d'iodhydrate de strychnine (Jörgensen). $C^{21}H^{22}Az^2O^2,HI,I_2$. — On l'obtient en versant une solution étendue d'iodure de potassium iodé dans de l'azotate de strychnine.

Il se forme des aiguilles jaunes, mais il est bon de ne pas ajouter toute la solution d'iode de façon à ne pas obtenir un composé trop iodé qui contiendrait plus de 3 atomes d'iode, car il serait très altérable et empêcherait la cristallisation. On lave les cristaux

avec soin jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de résidu fixe à la calcination.

Hérapath a décrit les propriétés optiques des cristaux : l'axe longitudinal des cristaux étant parallèle au plan de polarisation, ils présentent une teinte brun foncé, presque noire; lorsque l'axe est vertical à ce plan, ils sont jaune pâle.

Les cristaux obtenus par l'alcool sont des prismes brun rougeâtres (Tilden), des cristaux rhombiques (Jörgensen).

Ils possèdent l'éclat métallique, rappellent le permanganate. Il sont assez solubles dans l'alcool bouillant ; à peu près insolubles dans les dissolvants ordinaires: 1 p. se dissout dans 14000 d'eau.

Le nitrate d'argent lui enlève tout son iode.

L'acide chlorhydrique est sans action.

L'acide sulfurique et azotique mettent de l'iode en liberté; cet iodure diffère de l'iodostrychnine de Pelletier; les propriétés des cristaux sont là pour le prouver nettement.

DÉRIVÉS MÉTHYLÉS.

Action des iodures alcooliques. — La strychnine est considérée par tous les chimistes comme un alcali tertiaire; partant de cette idée, on peut fixer sur sa molécule un résidu alcoolique monovalent. On aura ainsi un ammonium quaternaire que l'on obtiendra à l'état de sel ou d'oxyde hydraté.

Il y aura donc des sels de methylstrychnium, ou de amylstrychnium.

La methylstrychnine n'existe pas libre.

Hydrate de methylstrychnium. — On fait réagir l'éther methyliodhydrique en léger excès sur la strychnine, on chauffe au bain-marie avec ménagement, car il se produit une réaction très vive ; le tout se prend en masse et on chauffe pour chasser l'excès d'iodure de méthyle. On reprend par l'eau chaude et on a de beaux cristaux nacrés.

Traité par l'oxyde d'argent d'après la méthode générale, on a :

$$C^{22}H^{22}Az^{2}O^{2},CH^{3},I + AgOH = C^{22}H^{22}Az^{2}O^{2}(CH^{3})OH + AgI.$$

La solution de la base est incolore d'abord, puis passe au violet. Par l'évaporation, elle devient verte. Il se dépose une résine noirâtre.

Il est plus avantageux de transformer l'iodure en sulfate et de décomposer le sulfate par la baryte. Dans ce cas, l'hydrate est plus stable; et il laisse se déposer de gros cristaux rhombiques, qui contiennent quatre molécules d'eau; à 130° ils perdent 3 molécules d'eau. Soluble dans l'eau et l'alcool. C'est une base énergique qui précipite les sels d'alumine, de fer, de cuivre, de nickel, etc.

Il ne donne point la réaction par le bichromate et l'acide sulfurique, mais le mélange brunit.

Cette base n'est pas amère, très peu toxique et même pas toxique (Brown Fraser). Elle donne des sels bien cristallisés.

SELS DE METHYLSTRYCHNIUM

Chlorure: $C^{22}H^{25}Az^{2}O^{2}Cl + 2H^{2}O$. — Combinaison d'un équivalent de chlorure de methylstrychnine avec cinq équivalents de sublimé.

Bromure: $C^{22}H^{25}Az^{2}O^{2}Br$. — On l'obtient en mélangeant du chlorure de methylstrychnium avec du bromure de potassium. Sel peu soluble dans l'eau froide, mais soluble dans l'alcool et l'eau bouillante.

Iodure : $C^{22}H^{25}Az^{2}O^{2}I$. — Belles lames nacrées solubles dans 212 p. d'eau.

Azotite. — Masse cristalline rayonnée.

Azotate : $C^{22}H^{25}Az^{2}O^{2},HAzO^{3}$. — Aiguilles peu solubles dans l'eau froide et l'alcool froid, insoluble dans l'éther.

Sulfate neutre : $(C^{22}H^{25}Az^{2}O^{2})^{2}SO^{4} + H^{2}O$. — Sel très soluble dans l'eau, difficilement cristallisable. Lamelles irisées.

Sulfate acide : $(C^{22}H^{25}Az^2O^2)HSO^4+H^2O$. — Cristaux à deux molécules d'eau.

Phosphate : $C^{22}H^{25}Az^2O^2,H^2PhO^4+2H^2O$. — Masse cristalline soluble dans l'eau et l'alcool.

Ferrocyanhydrate. — On l'obtient en précipitant le chlorure de la base par le ferrocyanure.

Ferricyanhydrate. — Même préparation.

Chloraurate : $C^{22}H^{25}Az^2O^2,Cl,AuCl_3$. — Précipité orangé, par ébullition prolongée, on obtient de l'or.

Chloroplatinate : $C^{22}H^{25}Az_2O^2,Cl,PtCl^4$. — Précipité jaune clair peu soluble dans l'alcool et l'eau, insoluble dans l'éther.

DÉRIVÉ ÉTHYLÉ

Hydrate d'éthylstrychnium : $C^{22}H^{22}Az^2O^2,C^2H^5,OH+2H^2O$. — Obtenu par How.

On l'obtient comme le dérivé méthylé correspondant. Il cristallise en petits prismes. Réaction alcaline très nette ; peu stable : à 100° il se décompose. Avec le permanganate, on a la réaction colorée de la strychnine.

PRINCIPAUX SELS

Chloroplatinate : $(C^{24}H^{27}Az^2O^2Cl)^2PtCl^4$. — Précipité jaune cristallin.

Iodure. — On l'obtient en chauffant à 100° de la strychnine, de l'éther ethyliodhydrique et de l'alcool. On fait cristalliser : il se présente sous forme de prismes blancs à quatre pans et se dissout à 15° dans 170 p. d'eau. La potasse ne le décompose pas. Combiné à 2 équivalents d'iode on a un biiodure d'iodur d'ethylstrychnium : $C^{24}H^{27}Az^2O^2,I,I^2$. (Jörgensen.)

Azotate : $C^{24}H^{27}Az^2O^2,AzO_3$. — Sel cristallisé incolore, peu soluble.

Chromate acide : $C^{24}H^{27}Az^2O^4,HCr^2O^4+H^2O$. — Cristaux tabulaires jaune d'or renfermant une molécule d'eau.

Carbonate neutre : $(C^{24}H^{27}Az^2O^2)CO^3$. — Par double décomposition, masse cristalline.

Carbonate acide : $C^{24}H^{27}Az^2O^2HCO^3$. — En solution alcoolique, par addition d'éther, il précipite en prismes assez solubles dans l'eau et l'alcool.

DÉRIVÉ AMYLÉ

Hydrate d'isoamylstrychnium : $C^{22}H^{22}Az^2O^2,C^5H^{11},OH$. — On l'obtient en partant du chlorure (How) que l'on traite par l'oxyde d'argent.

Chlorure : $C^{22}H^{22}AzO^2,C^5H^{11},Cl+4H^2O$. — On l'obtient par l'action du chlorure d'amyle sur la strychnine en présence de l'alcool, à 160° pendant 100 heures. Cristallise en prismes clinorhombiques, incolores. Non décomposé par la potasse.

Azotate : $2(C^{22}H^{22}Az^2O^2C^5H^{11},AzO^3)+H^2O$. — Aiguilles incolores.

Chromate acide : Précipité cristallisé, exempt d'eau à 100°. Avec l'iode on obtient des dérivés étudiés par Jörgensen et analogues à ceux décrits pour le méthyl, l'ethylstrychnium.

ACTION DE L'IODE SUR LES IODURES DE STRYCHNIUM

Triïodure de methylstrychnium : $C^{22}H^{22}Az^2O^2,CH^3,I^3$. — Une molécule d'iode et une molécule d'iodure dissoutes dans l'alcool sont chauffées ; par refroidissement, il se forme de longues aiguilles jaune brun qui ont l'éclat du diamant ; à la lumière réfléchie, elles sont bleues. Ces cristaux, traversés par la lumière polarisée perpendiculairement à l'axe, paraissent jaune pâle ; traversés parallèlement, ils sont rouge pourpre.

Triïodure d'ethylstrychnium : $C^{22}H^{22}Az^2O^2,C^2H^5,I^3$. — On obtient ce corps par l'action de la teinture d'iode sur une solution

d'iodure d'ethylstrychnium, tant qu'il se forme un précipité jaune clair ; ce précipité lavé donne des cristaux dans l'alcool.

Longues aiguilles ayant l'éclat du diamant, à reflet bleuâtre.

La lumière polarisée agit comme sur le composé méthylé.

L'eau bouillante le décompose.

Triiodure d'amylstrychnium : $C^{22}H^{22}Az^2O^2,C^5H^{11},I^3$. — Un équivalent de chlorure d'amylstrychnium plus deux équivalents d'iode dissous dans l'iodure de potassium sont mis en solution. On obtient un précipité brun jaune qui dissous dans l alcool bouillant cristallise par refroidissement.

Aiguilles jaune brun clair. — Mêmes propriétés optiques.

Pentaiodure d'amylstrychnium : $C^{22}H^{22}Az^2O^2,C^5H^{11},I^5$. — Le triiodure dissous dans l'alcool puis additionné de 2 molécules d'iode donne après l'action de la chaleur, par refroidissement, des cristaux de forme quadrilatère, noirâtres, à reflet gris bleuâtre ; vu au microscope, l'axe de cristallisation étant parallèle au plan de la lumière polarisée, les cristaux sont opaques ; les axes étant perpendiculaires, les petits cristaux paraissent violets, rouge foncé.

Secs, les cristaux résistent à une température de 100° sans dégager d'iode ; on n'a pu prendre le point de fusion de ces corps, car ils dégagent de l'iode avant d'entrer en fusion (Jörgensen).

ACTION DU BROMURE D'ETHYLÈNE SUR LA STRYCHNINE

Si sur la strychnine, alcali tertiaire, on fait agir le bromure d'ethylène, on peut prévoir la formation de deux corps : C^2H^4Br se comportant comme monovalent pour donner un strychnium, et Br s'y combinant pour donner un bromure de ce strychnium. (Ménétriés.)

Bromure de Bromethylstrychnium :

$$C^{22}H^{22}Az^2O^2,C^2H^4Br,Br = C^{22}H^{22}Az^2O^2 < \begin{matrix} C^2H^4Br \\ Br. \end{matrix}$$

Ménétriés compare ce corps au bromethyltrimethylammonium d'Hoffmann.

On chauffe au bain-marie pendant vingt minutes de la strychnine, de l'alcool et du bromure d'ethylène. Le résidu repris par l'eau bouillante cristallise par refroidissement en cristaux fins peu solubles dans l'eau froide, solubles dans l'alcool. Ils donnent, avec l'acide sulfurique et le bichromate, la réaction de la strychnine.

L'azotate d'argent ne précipite que la moitié du brome à froid. A chaud, les deux atomes de brome sont enlevés par l'oxyde d'argent et il se forme de l'oxyde de *Vinylstrychnium* : $C^{22}H^{22}Az^2O^2,C^2H^3OH$.

L'hydrate d'oxyde de bromethylstrychnine s'obtient en transformant le bromure en sulfate, et traitant le sulfate par la baryte.

On a ainsi le corps : $C^{22}H^{22}Az^2O^2(C^2H^4Br)OH$

Cette base est incristallisable.

Le chlorure cristallise difficilement.

L'azotate cristallise en fines aiguilles.

Le chloroplatinate est un précipité jaune clair orangé :

$$[C^{22}H^{22}Az^2O^2(C^2H^4Br)Cl]^2PlCl^4$$

La solution de cette base mise en digestion à chaud, on obtient une coloration rouge vineuse ; elle renferme l'hydrate d'oxyde de vinylstrychnium.

L'oxyde de vinylstrychnium est une base qui se présente sous forme d'une masse blanche qui se colore passagèrement avec le bichromate et l'acide sulfurique.

Si on fait passer un courant de chlore dans une solution de cette base, on obtient un précipité soluble dans l'alcool et l'éther, c'est le vinyltrichlorostrychnine : $C^{24}H^{21}Cl^3Az^2O^2$

Le vinylstrychnine évaporé avec l'acide azotique donne un corps orange dont la formule n'est pas encore bien connue.

Le chromate et le chloroplatinate sont représentés par des précipités jaunes de teintes variées.

De même que C^2H^4Br peut être considéré comme donnant avec la strychnine un strychnium, on devra obtenir un corps analogue en remplaçant le corps C^2H^4Br par un autre composé

également monovalent C^2H^5O, par exemple. C'est pourquoi on a obtenu l'*oxyethylstrychnine*, qui, d'après la théorie d'Hoffman sur les ammoniaques composées, ne peut exister que combinée à un autre corps monovalent lui-même.

L'oxyethylstrychnine hydratée : $C^{22}H^{22}Az^2O^2(C^2H^5O)OH + 2^1/_2H^2O$ est obtenue en décomposant le sulfate d'oxyethylstrychnine par la baryte.

Il cristallise en houppes soyeuses. Facilement soluble dans l'eau, qui devient alcaline.

Le chlorure, qui sert à préparer tous les dérivés, s'obtient en chauffant 10 parties strychnine, 2 à 4 parties d'éther monochlorhydrique du glycol, avec de l'alcool à une température de 120° à 160°. (Messel.) Il donne la réaction de la strychnine. Il cristallise en houppes soyeuses brillantes. Son sulfate neutre et son chloroplatinate sont cristallisés.

ACTION DE L'ACIDE MONOCHLOROACÉTIQUE

Acétoxylstrychnine, Glycolylestrychnine. — Lorsqu'on chauffe pendant cinq heures à 180° de la strychnine et de l'acide monochloroacétique dans la proportion de 3 de base pour 1 d'acide, il se forme un produit soluble dans l'eau. L'ammoniaque précipite la strychnine inattaquée, on filtre, et, par évaporation, il se forme des aiguilles blanches : c'est une nouvelle base, l'acétoxylstrychnine : $C^{24}H^{24}Az^2O^4$. — Ces cristaux, peu solubles dans l'eau froide, insolubles dans l'éther, se dissolvent bien dans l'eau bouillante et l'alcool.

Avec l'azotate d'argent, on a une combinaison argentique cristalline.

Le tannin donne un précipité, l'eau de brome donne des flocons volumineux.

L'acide sulfurique et le bichromate, même réaction que la strychnine. Il produit des accidents tétaniques. On peut obtenir des sels cristallisés : l'azotate, l'oxalate, le chromate, etc.

Les auteurs lui donnent la formule suivante :

$$C^{22}H^{22}Az.2O^{2}{<}{}^{CH^2}_{O}{>}CO$$

(Remer et Strecker.)

Acétylstrychnine. — On peut, comme nous l'avons admis précédemment, supposer combiné l'acétyle monovalent avec la strychnine et donnant un strychnium.

Konrad a effectué cette combinaison, c'est-à-dire le chlorure d'acétylstrychnine, $C^{22}H^{22}Az^{2}O^{2},C^{2}H^{3}O^{2},Cl$, en traitant la strychnine par le chlorure acétique. Cette base possède son chloroplatinate.

La diacétylstrychnine : $C^{22}H^{22}Az^{2}O^{2}(C^{2}H^{3}O^{2})^{2}$, paraît avoir été obtenue par Beckett et Wright.

Benzoylstrychnine : $C^{22}H^{21}(C^{7}H^{5}O)Az^{2}O^{2}$. — Schutzenberger l'obtient en faisant agir le chlorure benzoïque sur la strychnine. Elle est très peu soluble dans l'eau, insoluble dans les acides, facilement soluble dans l'alcool et l'éther.

DÉRIVÉS ACÉTONIQUES

Konrad mélange une partie d'acétone chlorée, dix parties de strychnine et de l'alcool ; il obtient une combinaison de strychnine et de chloracétone : $C^{22}H^{22}Az^{2}O^{2}(C^{3}H^{5}ClO)$.

Ce corps cristallise en houppes insolubles dans l'éther, solubles dans l'alcool, se dissout dans 38 parties d'eau à 15°.

Les alcalis le précipitent.

On connaît, comme sels, le chloroplatinate, qui est insoluble dans l'eau et l'alcool.

Le sulfate acide donne, traité par la baryte, la strychnooxyacétone : $C^{24}H^{28}Az^{2}O^{4}$

SELS DE STRYCHNINE

Presque tous les acides, tant minéraux qu'organiques, se combinent à la strychnine pour donner naissance à des sels nombreux et variés. Nous allons décrire les principaux.

Chlorhydrate : $C^{22}H^{22}Az^2O^2,HCl + 1\,^1/_2H^2O$. — Il est neutre et assez soluble dans l'eau, cristallise en aiguilles très déliées. Pouvoir rotatoire : $[\alpha]^r = -28^\circ18$. (Bouchardat.)

On l'obtient, comme tous les sels, par l'action directe de l'acide sur l'alcaloïde ou par double décomposition.

Bromhydrate : $C^{22}H^{22}Az^2O^2HBr$. — On l'obtient par l'action du sulfate de l'alcaloïde sur le bromure de baryum.

Iodhydrate : $C^{22}H^{22}Az^2O^2HI$. — On l'obtient par l'action de l'acide iodhydrique sur la strychnine (1). Aiguilles prismatiques peu solubles dans l'eau, plus solubles dans l'alcool.

Fluorhydrate : $C^{22}H^{22}Az^2O^24HFl + 2H^2O$. — Dissolution directe de l'alcaloïde dans l'acide. Cristallisé, prismes rhombiques très solubles à chaud dans l'eau et l'alcool, insolubles dans l'éther. Il est décomposé à 150°. (Elderhorst.)

Cyanhydrate. — Même méthode de préparation ; seulement, à l'évaporation, tout l'acide se sépare.

Chlorate. — Préparation par neutralisation des deux corps en solution aqueuse. Cristallise.

Perchlorate. — Id. A 170°, il perd 8 % d'eau.

Fluosilicate. — Ce sel se forme quand on dissout la strychnine dans l'acide fluosilicique. Il se forme du fluorhydrate et de la silice se sépare.

Iodate. — Neutralisation des deux corps en solution aqueuse à chaud.

Périodate. — Neutralisation en solution alcoolique et évaporation dans le vide.

Ces deux corps sont cristallisés.

Sulfhydrates. — L'hydrogène sulfuré dissout la strychnine, qui est précipitée par l'action de la chaleur.

---

(1) Il faut avoir soin d'enlever l'excès d'HI pour éviter les produits secondaires.

Sulfocyanate. — Sel cristallisé en aiguilles peu solubles dans l'eau. (Dolfus.) — *(Ann. der Chem. u. Pharm.*, T. LXV, 221.)

Azotate : $C^{22}H^{22}Az^2O^2,AzO^3H$. — On sature par l'acide azotique étendu et on fait cristalliser. On obtient des aiguilles groupées plus solubles à chaud qu'à froid. Peu soluble dans l'alcool, insoluble dans l'éther.

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]j = - 29$. (Bouchardat.)

Chauffé avec AzO^3H, nous avons vu la formation de nitro-strychnine. (Nicholson et Abel.)

Avec le nitrate d'argent, on a un sel double de strychnine et d'argent : $C^{22}H^{22}Az^2O^2AgAzO^3$.

Sulfates de strychnine : $(C^{22}H^{22}Az^2O^2)H^2SO^4 + xH^2O$. — Tantôt il cristallise avec 5 mol. d'eau, tantôt avec $7H^2O$. Desséché à l'étuve ou dans le vide, il perd son eau et cristallise en petits prismes rectangulaires.

Pouvoir rotatoire : $[\alpha]j = - 25{,}58$. (Bouchardat.)

Rammelsberg a décrit un autre hydrate à $6H^2O$, qui cristallise en octaèdres quadratiques.

En étudiant ces octaèdres, Descloizeaux a constaté que le sulfate de strychnine offrait deux ou trois octaèdres différents dont le plus ordinaire a des incidences de 92°30' sur les arêtes culminantes et de 155°54' sur les arêtes latérales. Dans la lumière polarisée convergente, ces octaèdres montrent des anneaux traversés par une croix dont le centre offre une teinte bleuâtre d'autant moins foncée que l'épaisseur du cristal est plus grande. *(An. de Chimie et de Physique*, T. LI, p. 325.)

Vyrouboff a complété en les modifiant les résultats constatés par Descloizeaux sur le sulfate de strychnine à 6 H^2O. D'après l'auteur, le sulfate à 6 H^2O est dimorphe et les cristaux sont en général des prismes carrés avec double réfraction uni-axe, sans polarisation rotatoire. Celle-ci provient de l'interposition des lamelles appartenant à la seconde forme, laquelle, chose remarqnable, est, au point de vue optique, identique à celle du sulfate

à $5H^2O$. Si on chauffe à 50° un cristal à $6H^2O$, on voit les porpriétés optiques se modifier : le cristal se transforme et perd H^2O pour le reprendre à froid dans l'atmosphère humide.

Sulfate acide. — Ce sel cristallise en longues aiguilles minces très acides.

Phosphates. — Ces sels ont été étudiés par Anderson. On en connaît deux :

1° $C^{22}H^{22}Az^2O_4H^3PO^4+2H^2O$. — Il provient de l'action de l'acide orthophosphorique sur la strychnine. Ces cristaux contiennent 4 molécules d'eau qu'ils perdent à 126°. Réaction acide.

2° $(C^{22}H^{22}Az^2O^2)^2,H^3PO^4+9H^2O$. — On l'obtient par l'action de la strychnine sur le précédent. Tables rectangulaires.

Réaction neutre. Moins soluble que le précédent.

Arsenite : $(C^{22}H^{22}Az^2O^2)^2As^2O^3$. — Sel obtenu à l'aide de l'alcool ; prismes d'un blanc mat.

Soluble dans 25 parties eau froide.

— 10 — eau bouillante.

Chromate : $(C^{22}H^{22}Az^2O^2)^2H^2CrO^4$. — Aiguilles jaune orange, obtenues par précipitation et ébullition dans l'eau. Peu soluble dans l'eau et l'alcool. La formule donnée est celle du corps à 100°. Il existe un sel acide.

Sulfocyanate : $C^{22}H^{22}Az^2O^2HSCy$. — Sel cristallisé en aiguilles, peu soluble.

SELS DOUBLES

Chlorozincate de strychnine : $(C^{22}H^{22}Az^2O^4HCl)^2ZnCl$.

Chloromercurate : $C^{22}H^{22}Az^2O^2HgCl^2$.

Chloromercurate de chorhydrate : $C^{22}H^{22}Az^2O_2HClHgCl^2$.

Cyanomercurate : $(C^{22}H^{22}Az^2O^2)^2HgCy^2$.

Ces sels sont tous cristallisés et se préparent en faisant réagir les solutions d'alcaloïde sur les solutions salines.

Chlorhydrocyanomercurate : 1° $(C^{22}H^{22}Az^2O^2HCl)^2HgCy^2$; 2° $C^{21}H^{22}Az_2O_2HCl\,2HgCy_2$. — Le sel n° 1 s'obtient en mélangeant des solutions d'alcaloïdes et de cyanures bouillantes comme plus haut. Le second sel cristallise en tables rectangulaires brillantes et nacrées. (Nicholson, Abel et Brandis.)

Sulfate de strychnine et de cuivre. — On fait bouillir du sulfate de strychnine avec du sulfate de cuivre. Il se forme un sel qui cristallise en aiguilles vertes. Même combinaison avec le mercure.

Chloropalladite. — Même préparation.

Chloroplatinate : $(C^{22}H^{22}Az^2O^2HCl)^2PtCl^4$. — L'analyse du précipité obtenu concorde avec la formule. Elle a été faite par Liebig, Gerhardt, Nicholson, Abel. — D^e : 1,779 à 13°5 (Clarke).

Chloraurate : $C^{22}H^{22}Az^2O^4,HCl,AuCl^3$. — Précipité volumineux obtenu par le chlorure d'or dans la solution de strychnine. Dissous dans l'alcool, il donne des cristaux orangés qui sont décomposés par l'eau bouillante.

Carbonate de strychnine. — On l'obtiendrait en précipitant une solution de strychnine par un carbonate alcalin. Langlois met ce fait en doute, car en faisant passer un courant d'acide carbonique dans une liqueur tenant de la strychnine en suspension, celle-ci s'est dissoute avec un accès d'acide, mais la liqueur, soumise à 0° pendant plusieurs heures, a laissé précipiter une substance qui ne faisait pas effervescence avec les acides.

SELS A ACIDES ORGANIQUES

Acétate. — Il n'a été obtenu qu'en présence d'un excès d'acide.

Oxalate de strychnine : $(C^{22}H^{22}Az^2O^2)^2C^2H^2O^4$. — On neutralise l'acide oxalique par la strychnine. Soluble dans l'eau, neutre au tournesol. Il est considéré comme anhydre (Nicholson et Abel), ou cristallisant avec 4 1/2 molécules d'eau. (Edlerhorst.)

Oxalate acide de strychnine : $C^{22}H^{22}Az^2O^2,C^2H^2O^4$. — On ajoute de l'acide oxalique au sel précédent.

Croconates de strychine. — Cristaux jaunes.

Tartrates de strychnine. — On dissout dans de l'eau chaude de la strychnine et de l'acide tartrique en quantité nécessaire pour donner un sel neutre ou un sel acide.

Tartrate neutre : $(C^{21}H^{22}Az^{2}O^{2})^{2}C^{4}H^{6}O^{6} + xH^{2}O$. — Arppe en a obtenu un contenant 4 molécules d'eau et Pasteur un autre sel avec 7 éq.

Le sel droit perd toute son eau à 100°. Il s'altère à 170° seulement.

Le sel gauche neutre perd son eau à 100°, mais il résiste mieux à la chaleur et ne se décompose qu'au-dessus de 200°.

Tartrates acides : $C^{22}H^{22}Az^{2}O^{2},C^{4}H^{6}O^{6} + 3H^{2}O$. — Ils perdent leur eau à 100° tous les deux, le droit et le gauche ; et le sel gauche, comme précédemment, résiste mieux à l'action de la chaleur.

Tartrate d'antimoine et de strychnine. — Ce sel a été obtenu par Stenhouse en faisant bouillir de l'émétique et de la strychnine. Il cristallise en aiguilles.

Ferrocyanhydrates. — On connaît trois sortes de ferro et ferricyanhydrates de strychnine. Ils ont été étudiés par Brandis.

1° *Ferrocyanhydrate :* $2(C^{22}H^{22}Az^{2}O^{2})H^{2}Fe^{2}Cy^{4}) + 5H^{2}O$. — On mélange une solution alcoolique de strychnine avec une solution alcoolique d'acide ferrocyanhydrique jusqu'à acidité. On a un sel blanc hygroscopique non cristallisé et fortement acide. Délayé avec une faible lessive de potasse, il donne une matière floconneuse blanche bleuissant à l'air, dont la composition n'est pas bien connue.

2° *Ferrocyanhydrate :* $(C^{22}H^{22}Az^{2}O^{2})^{4}H^{4}Fe^{2}Cy^{6} + 8H^{2}O$. — On mélange à froid du ferrocyanure de potassium avec un sel neutre de strychnine, il se forme un précipité. Si la réaction est effectuée en solution étendue on a des aiguilles cristallines presque incolores ayant quelquefois 2 centimètres. Il est hygro-

métrique, soluble dans l'alcool froid et chaud ainsi que dans l'eau chaude. Peu soluble à froid.

3° *Ferricyanhydrate de strychnine :* $(C^{22}H^{22}Az^{2}O^{2})^{6}H^{6}Fe^{4}Cy^{6})$ $^{12}+H^{2}O$. — On l'obtient en mêlant une solution de ferricyanure de potassium avec un sel de strychnine. On l'obtient également par l'ébullition du bleu de Prusse avec la strychnine. Peu soluble dans l'eau à froid, soluble dans l'alcool. Petits cristaux dorés d'un vif éclat. Avec les sels ferreux, il donne le bleu de Prusse.

Le ferrocyanhydrate de strychnine se transforme au contact de l'air et de la lumière en ferricyanhydrate de strychnine, en strychnine et en eau, et il ne produit pas d'oxydostrychnine comme on l'avait cru. (Haubner).

BRUCINE.

La brucine (syn. vomicine, caniramine) a été découverte par Pelletier et Caventou, dans une écorce appelée fausse angusture et appartenant au *Strychnos Nux vomica.* C'est encore à cette plante que l'on s'adresse pour extraire la brucine. Toutefois les eaux-mères provenant de l'extraction de la strychnine en fournissent, par un traitement approprié, une quantité qui n'est certes pas à dédaigner; nous dirons tout à l'heure comment on peut utiliser ces résidus.

Extraction. — 1° Le procédé de Pelletier et Caventou consiste à diviser convenablement de l'écorce de fausse angusture, à lui faire subir un traitement préalable à l'éther pour enlever la matière grasse, puis à épuiser le résidu par de l'alcool concentré à plusieurs reprises. Les colatures évaporées en consistance d'extrait sont reprises par l'eau, puis traitées par le sous-acétate de plomb. La liqueur recueillie est portée à l'ébullition avec de la magnésie. On concentre, puis on traite le résidu par l'alcool froid après transformation de l'alcaloïde en oxalate. L'oxalate devenu incolore est dissous dans l'eau, puis précipité par la chaux

ou la magnésie. On reprend le précipité par l'alcool et on laisse cristalliser.

2° Extraction des eaux-mères par le procédé Corriol. — Les eaux-mères sont concentrées, additionnées d'acide sulfurique de façon à donner une faible réaction acide; on abandonne au repos; des cristaux se forment, on les exprime, les dissout dans l'eau et on les décolore avec le noir animal. On précipite la brucine par l'ammoniaque.

3° On ajoute de l'acide oxalique aux eaux-mères alcooliques provenant de l'extraction de la strychnine. On évapore; il se forme de l'oxalate de brucine, on lave à l'alcool absolu, on dissout dans l'eau et on précipite par la chaux. Le précipité recueilli est séché et repris par l'alcool bouillant qui laisse déposer de la brucine.

4° Thenard a traité directement les écorces de fausse angusture par l'eau et l'acide oxalique. Par évaporation il se sépare de l'oxalate de brucine qu'on purifie.

5° On transforme la brucine et la strychnine en acétate. On précipite par le chromate de potasse. La strychnine seule se précipite, car la brucine n'est précipitée que dans les solutions à $\frac{1}{5.000}$

6° Quand les deux bases sont en dissolution, on les transforme en sulfate, on ajoute un excès d'ammoniaque. La strychnine se précipite et la brucine reste dissoute. On peut l'extraire par la benzine.

7° Les deux alcaloïdes, à l'état d'oxalates, pulvérisés, sont mis en contact avec 4 p. d'alcool absolu à 0°. L'oxalate de strychnine se dissout tandis que l'oxalate de brucine reste indissous.

8° Les alcaloïdes transformés en acétates sont évaporés. Seul l'acétate de strychnine cristallise, l'autre reste dans les eaux-mères. (Flückiger.)

9° On fait une teinture avec la noix vomique en employant de l'alcool concentré, on ajoute $^1/_6$ eau, on distille. L'extrait aqueux étendu est acidulé par l'acide sulfurique, et précipité par du

carbonate de soude. On dissout le précipité dans le chloroforme; la solution chloroformique est agitée avec de l'eau acidulée par l'acide sulfurique et la liqueur saturée à froid par des vapeurs ammoniacales. On reprend par de l'alcool étendu le précipité, et on fait cristalliser la brucine dans ce milieu en ajoutant un peu d'acide sulfurique. On doit laisser la liqueur nettement alcaline.

On précipite la brucine par l'iodure de potassium, on reprend le précipité par l'alcool : il cristallise ; on le redissout puis on ajoute du carbonate de soude et du chloroforme. La brucine est extraite du chloroforme par une liqueur acide, puis précipitée par l'ammoniaque. (Shenstone.)

Propriétés. — La brucine est une substance blanche d'une saveur très amère ; elle ramène au bleu la teinture du tournesol rougie. Elle cristallise en prismes rhomboïdaux obliques quelquefois assez volumineux. Par cristallisation rapide et diffuse on obtient des masses feuilletées, d'un blanc nacré, ressemblant à l'acide borique. Par l'évaporation d'une solution alcoolique on obtient une cristallisation en forme de champignons.

Cristallisée en prismes rhomboïdaux, elle renferme 4 éq. d'eau.

Elle s'effleurit à l'air, elle perd son eau à 130° et même dans le vide pneumatique.

Obtenue par évaporation dans la benzine, l'alcool absolu, et l'alcool amylique, elle est amorphe. Chauffée avec soin, elle se volatilise en partie, brusquement elle se décompose. Elle fond à 105° dans son eau de cristallisation, se déshydrate vers 130° et fond à 170° (Clauss. Rohre).

La brucine est peu soluble dans l'eau froide, elle exige 500 p. d'eau bouillante et 850 p. d'eau froide. Elle possède cependant une affinité pour l'eau digne de remarque. Précipitée de ses solutions par la potasse ou la soude, elle absorbe une quantité considérable d'eau, et cette absorption est d'autant plus grande que la brucine est plus pure. La fusion seule peut lui enlever cette eau. On a utilisé cette propriété pour la débarrasser des

matières colorantes qui l'accompagnent. A cet effet il suffit de la conserver quelque temps sous l'eau ; la brucine s'hydrate, durcit et la matière colorante se dissout.

Fondue dans son eau de cristalisation, elle se présente par refroidissement sous forme d'une masse séreuse qui, pulvérisée et soumise pendant quelques jours au contact de l'eau, s'hydrate à nouveau.

La solubilité donnée plus haut concerne la brucine effleurie du commerce. La brucine cristallisée exige pour se dissoudre dans l'eau froide 320 p. et dans l'eau bouillante 150 p. (Duflos).

L'alcool absolu ou à 0,936 de densité la dissout facilement (Merck.) La benzine en dissout 1,66 (1). Le chloroforme 56 (Pettenkoffer), 14,44 °/o (Schlimfort). La brucine polarise à gauche la lumière.

En solution alcoolique on a $[\alpha]j = -61°,27'$. Les acides diminuent ce pouvoir rotatoire (Bouchardat).

En solution chloroformique on trouve un chiffre différent et ce chiffre est variable avec la concentration.

$$[\alpha]^{D} = -119° \text{ à } 127° \text{ (Oudemans).}$$

Elle donne avec les acides minéraux des sels cristallisés.

L'acide acétique donne des sels qui ne cristallisent pas.

Elle est déplacée de ses combinaisons salines par les alcalis libres et carbonatés : la strychnine et la morphine jouissent aussi de cette propriété.

L'acide carbonique ne se combine pas avec la brucine, mais elle favorise sa dissolution ; l'action de la chaleur la précipite en cristaux nacrés.

L'ammoniaque redissout la brucine précipitée, et il se produit des gouttes huileuses qui finissent par cristalliser.

ACTION DES RÉACTIFS

La potasse précipite $\frac{1}{100}$ à l'état amorphe.

» » $\frac{1}{500}$ trouble, puis de rares cristaux.

---

(1) La présence de la brucine augmente la solubilité de la strychnine dans la benzine.

L'ammoniaque ne précipite pas immédiatement $\frac{1}{100}$

Le sulfocyanate, après quelque temps, précipite $\frac{1}{100}$

Le chromate donne un précipité dans la solution à $\frac{1}{1.000}$

Réaction à peine sensible à. . . . . $\frac{1}{5.000}$

Tannin, précipité blanc bleuâtre $\frac{1}{1.000}$; apparent à $\frac{1}{10.000}$

Acide picrique. Précipité peu apparent à . . . . $\frac{1}{10.000}$

Chlorure d'or. Précipité encore sensible à . . . . $\frac{1}{20\ 000}$

Chlorure de Platine. Précipité n'est plus appréciable à $\frac{1}{40.000}$

Iodure de potassium iodé Précipité louche à. . . . $\frac{1}{500\ 000}$

Traitée par l'acide sulfurique et le bioxyde de manganèse, il se dégage en chauffant des vapeurs inflammables d'acide formique et d'alcool méthylique. (Baumert.)

La même réaction peut être obtenue avec de l'oxyde de mercure, ou bien avec un mélange d'acide sulfurique et de bichromate de potasse. Dans ce cas il se forme en même temps de l'acide carbonique et de l'acide formique.

Cette réaction et d'autres montrent que la brucine peut être considérée comme un dérivé méthylé.

L'acide chromique est sans action (Röhre).

L'acide nitrique produit avec la brucine une réaction caractéristique, il se fait une coloration rouge sang. Cette réaction est tellement sensible que (Kersting) $\frac{1}{100.000}$ d'acide azotique donne encore la coloration rose avec la brucine. Lorsqu'on veut rechercher la brucine à l'aide de l'acide azotique la sensibilité n'est plus la même et on ne peut retrouver avec l'acide azotique que 0,02 de brucine dans un litre d'eau.

Par l'action de l'acide nitrique sur la brucine, nous avons à constater la formation d'éther méthylnitreux (Laurent et Gerhardt) et de cacothéline. Nous étudierons ces corps plus loin.

Avec une solution alcoolique de potasse à 5 0/0 il se produit de l'hydrobrucine : $C^{23}H^{26}Az^{2}O^{4}+H^{2}O=C^{23}H^{28}Az^{2}O^{5}$

L'acide nitrique ne rougit pas l'hydrobrucine.

Un courant de chlore au bout de quelque temps colore en jaune, puis en rouge sang une solution de brucine. Si on continue l'action, la liqueur se décolore et il se forme des flocons incristallisables. Dragendorff fait passer un courant de chlore et obtient une coloration rouge ou rose, mais pas de précipité.

Le brome donne une coloration violette en solution alcoolique.

L'iode paraît donner deux combinaisons amorphes, ces composés comme ceux du brome seront examinés plus loin.

L'addition du chlorure stanneux (Pelletier), du sulfure d'ammonium (Fresenius), du sulfhydrate de sulfure de sodium (Cotton) (1) fait virer au violet la réaction rouge de l'acide nitrique sur la brucine.

En présence d'un excès de chlorure d'étain, la solution conserve sa couleur et précipite des cristaux violets insolubles dans l'éther, la benzine, le chloroforme, le sulfure de carbone et un peu solubles dans l'alcool.

Ils sont solubles dans l'eau acidulée par l'acide chlorydrique qu'ils colorent en violet, dans l'acide nitrique qu'ils colorent en jaune, et dans la potasse caustique avec laquelle ils donnent une coloration verte. (Rohre.)

Si on chauffe pendant quelques minutes 5 centigrammes de brucine avec 30 centigr. d'acide perchlorique Dté 1,13 ou 1,14, la liqueur devient rouge vif et donne un spectre d'absorption étudié par Fraude.

Yvon a aussi étudié le spectre d'absorption de la brucine avec la solution colorée provenant de son traitement par l'acide azotique. Il a constaté qu'il n'y avait pas de bande, et que le spectre d'absorption était continu.

D'après Baudrimont, la cacothéline est transformée par les agents réducteurs en matière violette qu'il appelle amethystine; c'est le produit que Dav, Lindo et Rohre ont obtenu cristallisé et que nous avons cité plus haut.

---

(1) Avec un excès de ce sel on a une couleur verte qui vire au rouge par les acides.

Le nitrate mercureux ne donne pas de réaction à froid, mais à chaud on a une coloration rouge carmin. (Flückiger.)

Avec le sulfate de fer ou le sulfate de cuivre, la brucine ajoutée à leur solution précipite de la base métallique et il paraît se former un sel double.

La brucine dissoute dans l'acide nitrique donne, quand on ajoute à la solution de l'acide sulfureux à chaud, une coloration jaune d'où il se sépare des aiguilles violettes qu'on lave à l'eau froide et à l'alcool. Ce corps est avide d'oxygène. Le chlorure stanneux agit de même. (Roche).

Lorsqu'on électrolyse une solution de sulfate neutre de brucine, de l'hydrogène se dégage au pôle négatif; il ne se dégage pas d'oxygène au pôle positif, mais autour de l'électrode le liquide se colore en rouge. En présence d'un peu d'acide sulfurique libre, la réaction colorée se produit plus rapidement. (Bourgoin.)

Nous relatons pour mémoire le travail de Sonnenschein qui dit avoir par l'action de l'acide nitrique étendu sur la brucine obtenu de la strychnine : nous y reviendrons plus loin.

La brucine traitée par de la potasse et chauffée donne naissance aux bases pyridiques : β lutidine, α collidine et β collidine (Œchsner de Coninck) et il est probable que dans cette action, outre la β lutidine ou métaéthylpyridine, il se forme une faible portion de γ lutidine ou paraethylpyridine. (Id.)

ACTION DE L'ACIDE NITRIQUE SUR LA BRUCINE

On peut obtenir, par l'action de l'acide nitrique sur la brucine, deux catégories de corps.

1° Produits de substitution nitrée.

2° Un corps plus profondément altéré, la cacotheline :

$$C^{20}H^{22}(AzO^2)^2Az^2O^5 + H^2O$$

La cacotheline s'obtient en faisant agir l'acide nitrique sur la brucine. Il se dégage un gaz ayant l'odeur de pomme de reinette (Ether méthylnitreux), du bioxyde d'azote, de l'acide carbonique,

et il se dépose des cristaux jaune orangé. Par addition d'alcool à la liqueur, de nouveaux cristaux se forment. Ce corps est peu soluble dans l'eau chaude, moins soluble encore dans l'alcool et insoluble dans l'éther. Il est altérable à la lumière.

De plus il est facilement combinable à la baryte, soluble dans les alcalis.

En contact avec ses eaux-mères il se transforme en un corps qui fait explosion à la chaleur.

En solution chlorhydrique par l'action du chlorure stanneux, on a un produit violet très instable qui devient incolore ou légèrement jaunâtre par la chaleur :

Le sel barytique est amorphe.

Le chloroplatinate se forme en solution chlorhydrique :

$$C^{20}H^{22}(AzO^2)^2Az^2O^5HCl)^2PtCl^4$$

(Laurent et Streker).

Dinitrobrucine : $C^{23}H^{24}(AzO^2)^2Az^2O^4$. — Clauss et Rohre ont obtenu ce produit en versant peu à peu de l'acide azotique dans une solution bouillante de brucine dans l'alcool absolu.

C'est une poudre amorphe d'un velouté brillant que l'acide nitrique transforme en cacothéline.

Le chloroplatinate de ce corps est jaune et cristallisé.

Mononitrobrucine. — Hanssen, dans ces derniers temps, a repris la question de façon à approfondir les caractères de ces corps comme derivés nitrés. Après bien des mécomptes tenant à l'instabilité des corps formés, ce chimiste, dans le but de produire des dérivés plus stables, chercha à fixer l'azote sur l'iodomethylbrucine et parvint à obtenir un corps qui cristallise en solution aqueuse, sous forme de grands cristaux couleur rubis dont la formule est $C^{23}H^{25}(AzO^2)Az^2O^4$; il détone vivement sur une lame platine, il charbonne à 240° sans entrer en fusion.

Amidobrucine. — La mononitrobrucine est traitée par le zinc et de l'acide sulfurique bouillant, et le liquide chaud est étendu d'eau pour éviter la précipitation du sel double. On fait passer

un courant d'hydrogène sulfuré et le chlorhydrate d'amidobrucine cristallise en prismes incolores souillés par un peu de résine verte. L'analyse donne à ce corps la formule:

$$C^{23}H^{25}(AzH^2)AzO^4 3HCl.$$

Les réactions caractéristiques de l'amidobrucine sont les suivantes :

1° Le perchlorure de fer donne une coloration d'abord verte puis brune (très sensible) ;

2° Une dissolution étendue de bichromate de potasse produit une coloration violette qui disparaît rapidement. Cette coloration est semblable à celle de la strychnine (Bichromate et acide sulfurique) ;

3° L'amidobrucine se dissout avec coloration jaune dans l'acide chlorhydrique concentré, cette coloration devient cramoisie.

Les deux dernières réactions ont la plus grande analogie avec celles citées par Lœbisch et Schoop, à propos de l'amido-strychnine.

Action du Brome sur la Mononitrobucine. — Si, dans une solution bouillante de ce corps dans l'acide nitrique, on ajoute de l'acide chlorhydrique et du brome aqueux, on obtient un liquide jaunâtre ; ce liquide traité par le chlorure de zinc ne donne plus de réaction colorée. A l'évaporation, on voit se former de petits cristaux blancs qui restent souillés d'acide nitrique. Il a été impossible de déterminer s'il y avait eu élimination du groupe nitrique et formation de la bromobrucine de Laurent, que MM. Berkurts et Hanssen n'ont pu reproduire, ou bien si nous nous trouvons en présence d'un produit de décomposition. (1886, Bérichte (5) page 520 Hanssen.)

ACTION DE L'ACIDE CHROMIQUE

Le permanganate de potasse n'ayant rien donné si ce n'est de l'acide oxalique, Hanssen eut recours à l'action de l'acide chromique. Il traita une solution sulfurique faible à l'ébullition

par ce réactif. Le produit bouillant versé dans l'eau de baryte, on obtient un sel barytique qui, décomposé par l'acide carbonique et sulfurique, donne un corps vitreux, insoluble dans l'alcool absolu, le chloroforme et la benzine et exempt de brucine non attaquée.

Ce corps purifié a donné pour formule :

$$C^{16}H^{18}Az^{2}O^{4}.$$

il fond à 285. Il présente les caractères d'un acide, quoique l'on n'ait pu encore préparer de sel. Une petite quantité de base lui fait perdre la propriété de cristalliser, il devient alors gélatineux.

On a essayé d'éthérifier ce corps par l'action de l'acide chlorhydrique gazeux dans sa solution dans l'alcool absolu. La dissolution s'est effectuée lentement et après l'évaporation de l'alcool, on a obtenu de fines aiguilles de liquescentes constituant le chlorhydrate de cette substance. (Hanssen.)

ACTION DE L'ACIDE CHLORYDRHIQUE

La brucine, chauffée avec l'acide cholrhydrique, perd CH^{3} et se transforme en un corps cristallisant en petites aiguilles jaunes fusibles à 284°; le produit est soluble dans les alcalis et se colore en bleu violet par le chlorure ferrique. La brucine est régénérée en traitant le produit précédent de décomposition par l'iodure de méthyle et la potasse. L'iodométhylbrucine fond à 270°.

ACTION DE L'IODE

On obtient deux corps : 1° $8C^{23}H^{26}(Az^{2}O^{4}),4I_{2}$. — On l'obtient en versant à froid une solution alcoolique de brucine dans une solution alcoolique d'iode. On obtient un précipité orangé.

Le second corps a pour formule :

$$2(C^{23}H^{26}Az^{2}O^{4}),3I^{2}$$

On l'obtient en broyant la brucine avec l'iode en poudre, on

obtient ainsi une poudre brune, soluble dans l'alcool à chaud; traitée par un acide étendu, il se dégage de l'iode.

L'azotate d'argent étendu fait apparaître la coloration rouge caractéristique de la brucine et précipite l'iode à l'état d'iodure d'argent.

Lorsqu'on opère en solution alcoolique, il se fait de l'iodhydrate de brucine (Pelletier).

Triiodure de brucinium ou trïiodure d'iodhydrate de brucine : $C^{23}H^{26}Az^2O^4,HI,I^3$. — Jörgensen a obtenu ce corps en précipitant une solution de brucine par l'iodure de potassium iodé, on le fait cristalliser dans l'alcool, on a ainsi un corps cristallisé en longues aiguilles, d'un bleu violet à éclat adamantin.

ACTION DU BROME

On traite une solution de brucine à l'état de sulfate par du brome dissous dans l'alcool faible jusqu'à précipitation d'environ le 1/3 de brucine à l'état de résine. On décante et on ajoute de l'ammoniaque dans la liqueur.

Le précipité dissous dans l'alcool faible est additionné d'eau alcoolisée bouillante, puis d'eau bouillante, jusqu'à ce qu'on perçoive un louche. On fait bouillir, et on laisse refroidir.

Il se dépose des petites aiguilles colorées en brun dont voici la formule : $C^{23}H^{25}BrAz^2O^4$ (Laurent).

En présence de l'acide azotique on ne peut avoir la réaction de la brucine avec la bromobrucine.

DÉRIVÉS ALCOOLIQUES

La brucine, alcali tertiaire, peut, de même que la strychnine fixer un radical alcoolique et donner ainsi naissance à un alcali comparable à un ammonium quaternaire. On aura donc des sels de brucinium.

Hydrate de methylbrucinium: $C^{23}H^{26}Az^2O^4,CH^3,OH$. — On chauffe pour l'obtenir la brucine avec l'éther methyliodhydrique;

on obtient : $C^{23}H^{26}Az^2O^4 + CH^3I = C^{23}H^{26}Az^2O^4,CH^3,I$. — Cet iodure soumis à l'action de l'oxyde d'argent humide donne l'hydrate de methylbrucinium. On obtient difficilement ce corps, qui s'altère à l'air et se colore en violet.

Ce corps n'est plus toxique, car les expériences faites avec le sulfate n'ont donné aucun résultat.

On a étudié les sels suivants de methylbrucinium.

Chlorure de methybrucinium : $C^{23}H^{26}Az^2O^4,CH^3,Cl + 5H^2O$. — Obtenu par l'action de l'acide chlorhydrique sur la base. Petits cristaux à 5 molécules d'eau.

Bromure : $C^{23}H^{26}Az^2O^4,CH^3,Br$. — Obtenu de la même manière avec l'acide bromhydrique. Petits prismes solubles dans l'eau et l'alcool, il perd à 130° 5 équivalents d'eau.

Iodure : $C^{23}H^{26}Az^2O^4,CH^3,I + 8H^2O$. — Ce sel existe en lamelles brillantes renfermant 8 molécules d'eau.

Jörgensen a préparé deux autres iodures par l'action de l'iode sur l'iodure de methylbrucinium.

Triiodure de methylbrucinium ou biiodure d'iodure de methylbrucine : $C^{23}H^{26}Az^2O^4,CH^3,I^3$. — On ajoute, en présence de l'alcool, à 1 éq. d'iodure de méthylbrucine 2 molécules d'iode, le triiodure cristallise en lames rouges jaune foncé, douées d'un éclat adamantin, d'un reflet bleuâtre et diposées en rosette.

Les cristaux sont sans action sur la lumière polarisée.

2° *Pentaiodure de methylbrucinium* ou tétraiodure d'iodure de méthylbrucine : $C^{23}H^{26}Az^2O^4,CH^3,I^5$. — On traite l'iodure par 4 molécules d'iode. Prismes rectangulaires brun foncé à reflets bleuâtres. Examinés dans la lumière polarisée parallèlement à l'axe optique, ils sont opaques ; normalement à l'axe, ils paraissent rouges.

Sulfates de méthylbrucine :

Sulfate neutre : $(C^{23}H^{26}Az^2O^4,CH^3)^2SO^4 + 8H^2O$
Cristaux radiés à 8 éq. d'eau.

Sulfate acide : $(C^{23}H^{26}Az^{2}O^{4},CH^{3})HSO^{4} + 4H^{2}O$. — Cristaux confus renfermant deux molécules d'eau.

Chloroplatinate : $(C^{23}H^{26}Az^{2}O^{4},CH^{3}Cl)^{2}PtCl^{4}$ — Précipité jaune cristallisable dans l'eau, l'alcool ; sel anhydre.

Chloraurate : $(C^{23}H^{26}Az^{2}O^{4},CH^{3}Cl)AuCl^{3}$ — Précipité jaune orangé, peu soluble dans l'eau, sel anhydre.

DÉRIVÉS ETHYLÉS

Ethylbrucine — hydrate d'ethylbrucinium :

$C^{23}H^{26}Az.^{2}O^{4},C^{2}H^{5},OH$.

— On prépare de l'iodure d'ethylbrucine en faisant réagir la brucine et l'éther éthyliodhydrique. On décompose cet iodure par l'oxyde d'argent humide, on obtient en présence de l'eau, une base à réaction très alcaline, soluble dans l'eau, l'alcool et l'éther.

Avec l'acide azotique on a la réaction de la brucine.

Voici les principaux sels :

Iodure : $C^{23}H^{26}Az^{2}O^{4},C^{2}H^{5},I^{1}/^{2}H^{2}O$. — Le sel cristallisé avec 1/2 molécule d'eau est très soluble dans l'alcool chaud et peu soluble dans l'eau bouillante. La potasse ne le décompose pas.

Triïodure : $C^{23}H^{26}Az,^{2}O^{4}C^{2}H^{5},3\,I$. — Le triiodure est en masses cristallines hémisphériques à éclat métallique cuivré.

Pentaïodure : $C^{23}H^{26}Az^{2}O^{4},C^{2}H^{5},I^{5}+2\,H^{2}O$. — Aiguilles quadrangulaires vertes ; agissant sur la lumière polarisée, l'action est inverse de celle exercée par les cristaux de pentaïodure de methylbrucinium. Ces cristaux perdent de l'iode à 65°. Ils fondent à 106-108. Peu solubles dans l'alcool froid.

DÉRIVÉS AMYLÉS

Isoamylbrucine. Hydrate d'isoamylbrucine :

$C^{23}H^{26}Az^{2}O^{4},C^{5}H^{11},OH$.

On prépare le chlorure par l'action de la brucine sur l'éther isoamylchlorhydrique en présence de l'alcool à 100°. (Jörgensen.)

On décompose ce chlorure par l'oxyde d'argent. C'est une base à réaction alcaline très marquée qui donne la réaction de la brucine avec l'acide azotique.

Jörgensen a étudié les sels suivants :

Chlorure : $C^{23}H^{26}Az^{2}O^{4},C^{5}H^{11},Cl + H^{2}O$. — Soluble dans l'eau bouillante. Par refroidissement il cristallise en houppes soyeuses.

Iodure.— Obtenu par l'action de l'acide iodhydrique sur une solution de l'hydrate.

Triiodure ou biïodure d'isoamylbrucinium : $C^{23}H^{26}Az^{2}O^{4},C^{5}H^{11},I_{3}$. — Il est préparé comme le triiodure de méthylbrucine.

Fines aiguilles soyeuses ou cristaux lamellaires soyeux, jaune rouges.

Pentaïodure. — Longues aiguilles opaques bleu verdâtre à éclat métallique.

ALLYBRUCINE

Iodure d'allybrucine : $C^{23}H^{26}Az^{2}O^{4},C^{3}H^{5},I + H^{2}O$. — Sel en cristaux brillants à peine solubles dans l'eau froide et facilement solubles dans l'eau bouillante : il cristallise avec une molécule d'eau.

Triiodure : $C^{23}H^{26}Az^{2}O^{4},C^{3}H_{5},I^{3}$. — Ressemble au triiodure de methylbrucine.

Pentaïodure : $C^{23}H^{26}Az^{2}O^{4},C^{3}H^{5},I^{5}$.— Sel cristallisant en prismes allongés à 4 pans à reflet vert doré (teinte cantharide).

Chloroplatinate : $(C^{23}H^{26}Az^{2}O^{4}C^{3}H^{5}Cl)^{2}PtCl^{4}$. — Le chloroplatinate est obtenu en petits cristaux à l'aide de l'eau bouillante.

DÉRIVÉS ÉTHYLÉNIQUES DE LA BRUCINE

On peut combiner à la brucine le bromure d'un carbure éthylénique. Ainsi le bromure d'éthylène $C^{2}H^{4}Br$. jouant le rôle monovalent se combine à la brucine et donne un brucinium qui,

se combinant avec un second équivalent de brome, donne un bromure de ce brucinium.

Le brome peut être remplacé par un autre corps monovalent, d'où l'existence possible de sels dérivés du bromethylène-brucinium.

Bromure de bromethylène-brucinium :

$$C^{23}H^{26}Az^{2}O^{4},C^{2}H^{4}Br,Br + 3H^{2}O$$

On obtient ce corps par l'action de la brucine sur le bromure d'éthylène à 100° (Schad). L'eau bouillante le donne sous forme de cristaux doués d'un éclat de perle ; il contient trois molécules d'eau.

Insoluble dans l'éther, peu soluble dans l'alcool.

Par l'azotate d'argent, comme le composé similaire préparé avec la strychnine, il perd 1 molécule de brome.

L'oxyde d'argent en présence de l'eau bouillante lui fait perdre 2 molécules de brome, l'on a ainsi l'hydrate d'oxyde de vinyl-brucine.

$$C^{23}H^{26}Az^{2}O^{4},C^{2}H^{3}OH$$

On connaît le chloroplatinate de bromethylènebrucinium, c'est un précipité floconneux jaune orange qui se transforme spontanément en cristaux.

L'hydrate de vinyle-brucine est une base douée d'une réaction alcaline énergique, présentant l'aspect d'un vernis confusément cristallin.

Son chloroplatinate est un précipité jaune citron, et le sulfate acide est en cristaux rhombiques à trois molécules d'eau.

SELS DE BRUCINE

Les sels de brucine sont cristallisables généralement. Ils possèdent une saveur amère et donnent tous avec l'acide azotique la coloration rouge ; additionnés d'une petite quantité d'acide tartrique, ils ne précipitent plus par les bi-carbonates alcalins. (Elderhorst.)

Chlorydrate de brucine : $C^{23}H^{26}Az^2O^4HCl$.

On l'obtient par l'action de l'acide chlorhydrique sur la brucine en solution aqueuse chaude : Houppes cristallisées, assez solubles.

Iodhydrate : $C^{23}H^{26}Az^2O^4, HI + 2H^2O$.

Même mode de préparation. Prismes à quatre pans. Peu solubles dans l'eau froide, assez solubles dans l'eau chaude et l'alcool.

Avec un équivalent d'Iode il donne *l'iodure d'iodhydrate de brucine.*

Longues aiguilles jaune rougeâtres, un peu solubles dans l'alcool bouillant. (Jörgensen.)

On a obtenu également cristallisés des bi et des triiodures d'iodhydrate de brucine.

Fluorhydrate : $C^{23}H^{26}Az^2O^4, HFl, + xH^2O$.

Petits prismes incolores, assez solubles dans l'eau. (Elderhorst.)

Chlorate de brucine. — Cristaux rhombiques incolores peu solubles. Préparation par simple mélange à douce chaleur.

Iodate. — D'abord cristaux épais, soyeux, à réaction alcaline, obtenus par évaporation d'une solution d'acide iodique et de brucine ; à la fin de l'évaporation on a des prismes à quatre pans à réaction acide.

Periodate. — Aiguilles incolores assez solubles dans l'eau et l'alcool. Brunit à l'air, se décompose à la chaleur.

Polysulfures. — Comme la strychnine, on peut combiner la brucine au persulfure d'hydrogène. On a d'abord

$$(C^{23}H^{26}Az^2O^4)^3H_2S^6 + 6H_2O$$

en saturant d'hydrogène sulfuré une solution alcoolique de brucine au 1/10. Il se dépose à l'air des aiguilles jaunes fusibles à 125°. Ce corps se décompose peu à peu en brucine, soufre et hydrogène.

La seconde combinaison s'obtient en traitant de la même manière une solution de brucine au 1/100. On a des cristaux rouge rubis appartenant au type dissymétrique fondant à 155° :

$$(C^{23}H^{26}Az^2O^4)^3(H^2S^6)^2$$

Sulfate de brucine : $(C^{23}H^{26}Az^2O^4)^2H^2SO^4+7H^2O$. — Saturation de brucine par acide sulfurique. — Longues aiguilles très solubles dans l'eau, peu solubles dans l'alcool.

Sulfate acide. — Le sulfate s'obtient en faisant cristalliser en milieu acide et lavant les cristaux à l'éther.

Azotate : $(C^{23}H^{26}Az^2O^4)HAzO^3+H^2O$. — En solution étendue, l'acide azotique ne donne pas de colaration.

Prismes à 4 pans 7 0/0 d'eau. A 230° il fond et se décompose.

Phosphate. — On connaît deux phosphates, un seulement a été analysé.

$$(C^{23}H^{26}Az^2O^4)^2H^3PO^4$$

Neutre, soluble dans l'eau. A 100° il fond et perd de l'eau.

Sel acide : Obtenu facilement avec excès d'acide phosphorique. Tables rectangulaires volumineuses, efflorescentes, solubles dans l'eau.

Phosphate double de brucine et de soude :

$$C^{23}H^{26}Az^2O^4,NaH^2PO^4$$

On l'obtient en traitant la brucine par le biphosphate de soude. Prismes courts, opaques.

Chloraplatinate : $(C^{23}H^{26}Az^2O^4HCl)^2PtCl^4$. — Ce corps a été obtenu par précipitation.

Précipité, jaune cristallin peu soluble dans l'eau froide.

Chloro mercurate : $(C^{23}H^{26}Az^2O^4HCl)^2HgCl^2$ — On mélange une solution de sublimé et de chlorhydrate de brucine ; on a un magma cristallin qui constitue ce sel; on le purifie par cristallisation dans l'alcool et l'acide chlorhydrique concentré.

Acétate de b. ucine — Sel soluble incristallisable. Shenstone l'a cependant obtenu en cristaux dans un milieu sec.

Sulfocyanate : $C^{23}H^{26}Az^2O^4,HCyS^2$. — Mélange de solution alcoolique de brucine et d'acide sulfocyanique. Paillettes incolores, anhydres assez solubles, infusibles à 100°. (Dolfus.)

Cyanoferrates. — Brandis en admet trois :

1° $4(C^{23}H^{26}Az^{2}O^{4}HCy),2FeCy+H^{2}O$

Mélange de ferrocyanure de potassium avec brucine.

Aiguilles brillantes, peu solubles dans l'eau et l'alcool. Hygrométriques. Il se décompose à 100°, soit à sec, soit en présence de l'eau.

2° Solution de brucine et solution d'acide ferrocyanhydrique dans l'alcool, donnent précipité blanc amorphe soluble dans excès de brucine. Peu soluble dans l'eau et l'alcool.

3° Sel de brucine et ferricyanure de potassium, donne précipité cristallisé jaune foncé.

Plus stable que les précédents.

Tartrates de Brucine. — Tartrates neutres. — Tartrate droit :

$(C^{23}H^{24}Az^{2}O^{4})^{2}C^{4}H^{6}O^{6}+8H^{2}O$

On fait bouillir la brucine avec l'acide tartrique. Le tartrate droit cristallise et se précipite immédiatement en lames transparentes ; efflorescent, peu soluble dans l'eau froide, soluble dans l'eau chaude.

Le tartrate gauche se précipite après et cristallise avec 14 molécules d'eau. Il est encore plus efflorescent que le précédent.

Tartrate acide droit : $(C^{23}H^{26}Az^{2}O^{4})C^{4}H^{6}O^{6}$

Sel cristallisé anhydre. Peu soluble dans l'eau froide, soluble dans l'eau chaude.

Tartrate gauche.— Cristallise après, et moins vite. S'effleurit à l'air sec ; à 100°, il perd 9 molécules d'eau et la dixième à 150°. (Pasteur.)

Tartrate d'antimoine et de brucine : $C^{23}H^{26}Az^{2}O^{4}C^{4}H^{5}(S^{b}O)O^{6}$. — Cristallise en aiguilles courtes. (Stenhouse.)

Cobalticyanure de brucine. — On l'obtient par double décomposition entre le cobalticyanure de baryum et le sulfate de brucine. Par refroidissement, on a des aiguilles.

Nikelocyanure de brucine. — Même préparation que le précédent. Il cristallise avec 10 molécules d'eau.

Relation entre la strychnine et la brucine. — Après avoir relaté aussi complètement que possible l'histoire chimique de la strychnine et de la brucine, il nous reste à aborder un point des plus intéressants et qui a donné lieu à de nombreux travaux. Dans un mémoire publié en 1875, Sonnenschein avait annoncé que lorsqu'on chauffe doucement de la brucine avec de l'acide azotique étendu il se dégage du gaz carbonique, tandis que la solution renferme une résine jaunâtre et de la strychnine que l'on peut extraire en neutralisant par la potasse et épuisant par l'éther ; la matière résineuse jaunâtre n'étant autre chose que la base nitrée *cacothéline* découverte par Laurent Gerhardt et Hoffman. Cette question a été reprise par les savants étrangers, Clauss, Rohre, Cownley et Shenston, et en France par M. Hanriot. Les conclusions de ces chimistes sont différentes de celles de Sonnenschein. Ils déclarent, en effet, qu'il leur a été impossible de réaliser cette transformation et, partant, d'obtenir de la strychnine. Pour exposer cette question, nous allons nous inspirer des travaux importants de M. Hanriot sur ce sujet.

Ce savant chimiste s'occupa d'abord de la purification du produit et il a fait à ce sujet quelques remarques intéressantes.

Pour enlever à la strychnine la brucine qu'elle peut contenir, on la traite par l'acide azotique qui détruit la brucine après avoir permis d'en retrouver des traces. L'opération, ensuite, ne présente aucune difficulté.

Lorsqu'il s'agit de déceler la strychnine dans la brucine, la difficulté est plus grande, car la réaction de la strychnine à l'aide de l'acide sulfurique et du bichromate en présence de la brucine ne marche plus. (La morphine, la quinine, l'alcool méthylique empêchent également la réaction.) Il est donc très difficile de trouver la strychnine dans les brucines du commerce.

M. Hanriot a reconnu qu'un mélange à parties égales de strychnine et de brucine ne donne pas la réaction au bichromate. Cependant on peut l'obtenir en employant le procédé suivant qu'il a imaginé : il est basé sur la destruction de la brucine par

l'acide azotique. Pour la recherche, on met le mélange des deux bases en solution sulfurique sur un verre de montre avec une goutte d'acide azotique, on laisse quelques heures en contact; après ce temps, on ajoute un cristal de bichromate, et la réaction caractéristique de la strychnine apparaît.

M. Hanriot, se basant sur ces faits, a purifié de la brucine commerciale par des cristallisations successives, et est arrivé à obtenir un sulfate dont l'action toxique est dix fois moindre (1) que celle de l'échantillon primitif, preuve évidente de la présence de la strychnine dans cette brucine; mais rien ne permet de savoir si on est arrivé à éliminer complètement la strychnine, ou si la brucine pure n'est pas toxique. Un autre fait vient encore à l'appui de cette manière de voir : Il est constant pour les physiologistes et les cliniciens que les effets des brucines sont très variables et qu'il est presqu'impossible de rencontrer l'accord, soit sur les doses toxiques, soit sur les doses médicamenteuses.

Ainsi Magendie évalue l'action de la brucine comme étant douze fois plus faible que celle de la strychnine, tandis qu'Andral admet l'activité toxique de la strychnine vingt-quatre fois plus forte que celle de la brucine.

En présence de ces faits, nous pouvons nous demander si la brucine employée par Sonnenschein était complètement pure et si la strychnine ne préexistait pas dans la brucine mise en expérience. En effet, avec un mélange de 2 p. strychnine et 1 p. brucine, traité par la méthode de Sonnenschein, M. Hanriot a pu retrouver la strychnine par la méthode indiquée plus haut, tandis qu'avec la brucine purifiée, il lui a été impossible d'obtenir après l'opération la réaction caractéristique de la strychnine. Ces faits soulèvent encore d'autres doutes dans notre esprit.

Haussen a décrit et nous avons relaté précédemment, un même

(1) L'action toxique était bien due à de la strychnine, la réaction chimique et physiologique le démontrait dans les parties les plus toxiques.

produit d'oxydation obtenu et avec la strychnine et avec la brucine. Il nous est permis, après ce que nous venons de voir, de craindre que la brucine employée ne fût impure et ne contînt de la strychnine. Dans ce cas, toutes les hypothèses qui ont été faites en partant de l'existence d'un groupe commun dans la strychnine et la brucine, perdent toute leur valeur : c'est pourquoi, dans le doute, nous nous sommes abstenus de les relater, en attendant que des faits nouveaux viennent élucider complètement la question.

Dosage de la strychnine et de la brucine. — Nous devons reconnaître que les procédés qui ont été imaginés pour doser les alcaloïdes présentent comme toutes les méthodes de ce genre de nombreuses causes d'inexactitude ; nous ne les aurions même pas cités, si nous n'avions craint d'être accusé d'oubli.

Il faut, dans le cas qui nous occupe, d'abord isoler les alcaloïdes par une des méthodes indiquées soit au commencement de ce travail ou plus loin dans les recherches toxicologiques. Cela fait, on sépare la strychnine par cristallisation à l'état d'acétate ou d'azotate, puis ces cristaux sont recueillis de façon à en faire une solution dans laquelle on verse à l'aide d'une burette le réactif de Mayer, dont voici la composition :

Chlorure mercurique	13 gr. 546
Iodure de potassium	49 gr. 8
Eau.	231 lit.

On arrête lorsque le précipité cesse de se produire. 1cc. de cette liqueur = 0 gr. 0167 de strychnine et 0 gr. 023 de brucine et cette dernière est dosée dans les eaux-mères.

Whyndam, R. Dunstan et F.W. Short, prennent une quantité moindre de 0gr.20 du mélange des deux alcaloïdes ; ils les dissolvent dans environ 10cc. d'une solution d'acide sulfurique à 5 %. On fait 175cc. et on complète 200 avec une solution à 5 % de cyanoferride de potassium. On verse le liquide dans un verre de Bohême, on agite puis on laisse reposer pendant trois à six heures. On filtre, on lave le précipité avec de l'eau acidulée par

l'acide sulfurique (0,25 %) jusqu'à ce que les eaux de lavage ne soient plus amères. Comme ce précipité serait altéré si on le desséchait, on le décompose par une solution concentrée d'ammoniaque; on lave le filtre avec la même liqueur, puis avec assez de chloroforme pour faire passer dans le liquide tout l'alcaloïde mis en liberté par l'ammoniaque. On évapore le chloroforme et on pèse la strychnine anhydre. On extrait la brucine du liquide filtré et des eaux de lavage par le chloroforme après avoir ajouté un excès d'ammoniaque. Pratiquement on peut doser la brucine ou la strychnine par différence.

IGASURINE

L'igasurine a été découverte par Desnoix en 1853, dans la noix vomique.

Préparation. — On prépare l'igasurine en se servant des eaux-mères de la strychnine et de la brucine. On concentre ces eaux-mères et on les abandonne pendant quelques jours au froid. L'igasurine se dépose sur les parois du vase à l'état cristallin. On la purifie par des dissolutions dans l'acide chlorhydrique, et des filtrations sur du noir animal. On précipite par l'ammoniaque et on la fait recristalliser dans l'alcool.

Ce corps se présente sous forme de prismes soyeux disposés en aigrettes, contenant environ 10 0/0 d'eau de cristallisation. Saveur amère.

Il ne diffère guère de la brucine que par sa solubilité.

Igasurine	1 p.	est soluble dans	100 p.	d'eau bouillante
Brucine	»	»	500 »	»
Strychnine	»	»	2.500 »	»

Le pouvoir rotatoire est à peu près le même que celui de la brucine : $[\alpha]^{r} = -62,9$.

L'iodure de potassium ne précipite pas de suite; le réactif de Bouchardat donne un précipité immédiat.

Elle se colore en rouge comme la brucine sous l'influence de l'acide azotique.

Soumise à l'action de la chaleur, elle fond, puis se détruit en donnant des vapeurs ammoniacales. L'igasurine est plus toxique que la brucine. (Desnoix.)

On a décrit des sels d'igasurine :

Azotate, sulfate, chlorhydrate.

Schutzenberger ayant trouvé que ce corps n'avait pas une composition constante est parvenu à en extraire neuf alcaloïdes en se basant sur leur différence de solubilité dans l'eau bouillante et leur plus ou moins grande facilité à cristalliser.

Voici les formules qu'il attribue à ces corps que nous nous contentons de citer pour mémoire, car dans ces derniers temps leur existence a été niée ainsi que celle de l'igasurine.

a	$C^{22} H^{26} Az.^{2} O^{4}$	6 Aq.	(très peu soluble)
b	$C^{18} H^{24} Az.^{2} O^{7}$	6 Aq.	(peu soluble)
c	$C^{18} H^{24} Az.^{2} O^{4}$	6 Aq.	(assez soluble)
d	$C^{17} H^{32} Az.^{2} O^{8}$	6 Aq.	(assez soluble)
e	$C^{18} H^{26} Az.^{2} O^{4}$	6 Aq.	(soluble)
f	$C^{21} H^{20} Az.^{2} O^{4}$	6 Aq.	(soluble)
g	$C^{21} H^{28} Az.^{2} O^{6}$	6 Aq.	(peu soluble)
h	$C^{21} H^{26} Az.^{2} O^{6}$	+ 4 Aq.	(assez soluble)
i	$C^{20} H^{26} Az.^{2} O^{7}$	+ 8 Aq.	(soluble)

En présence de ces contradictions, il y aurait lieu d'étudier à nouveau les eaux-mères provenant de l'extraction de la strychnine et de la brucine.

CURARINE : $C^{13}H^{33}Az$.

La curarine est extraite du curare, elle a été découverte par Preyer. Voici, du reste, en quelques mots, les différents procédés que l'on peut employer pour extraire cet alcaloïde.

Préparation.— 1° Le curare pulvérisé ou divisé, on le fait bouillir

avec l'alcool, on ajoute un peu d'eau et on distille. Ce liquide aqueux est décoloré par du noir animal et précipité par de la noix de galle. Le précipité est lavé et bouilli avec un peu d'eau. On ajoute de l'acide oxalique pour dissoudre, puis le tannin est enlevé par un traitement à la magnésie. On évapore à sec, on reprend par l'alcool et on laisse évaporer dans le vide.

(Boussingault et Roulin.)

2° On commence par faire un extrait alcoolique, on reprend par l'eau. On traite par le sous-acétate de plomb, on filtre. On chasse le plomb de la liqueur par l'hydrogène sulfuré. On décolore, on chasse l'acide acétique par l'ébullition avec de l'alcool additionné d'acide sulfurique. On neutralise par la baryte, on évapore à sec, et on reprend par un dissolvant approprié.

3° On décompose une solution de curare par l'iodure double de mercure et de potassium en ayant soin de n'en pas mettre un excès. On décompose le précipité divisé dans l'eau par l'hydrogène sulfuré et on termine comme dans les procédés généraux.

La substance isolée par ces procédés n'est que du curare privé plus ou moins complètement de ses impuretés. Les chimistes auteurs de ces procédés n'ont pas essayé les propriétés physiologiques du produit par eux obtenu.

4° Preyer traite le curare par l'alcool bouillant, distille l'alcool et reprend le résidu par l'eau. Il précipite par le sublimé corrosif. Le précipité lavé est délayé dans l'eau et décomposé par l'hydrogène sulfuré. Par évaporation on a le chlorhydrate de curarine cristallisé.

Cet auteur a retiré le même alcaloïde de trois échantillons de curare.

Propriétés. — La curarine cristallise en prismes quadrangulaires, incolores hygroscopiques, saveur amère. Solubles dans l'eau et l'alcool. Insolubles dans l'éther absolu, la benzine ; l'alcool amylique, le chloroforme le dissolvent en petite quantité.

Elle se décompose par la chaleur, ses sels sont cristallisables.

Ces cristaux s'altèrent à l'air et se transforment en un liquide brunâtre. C'est là une des difficultés de l'extraction.

Elle possède une réaction alcaline.

Action des réactifs

L'acide azotique colore la curarine en rouge sang.

Le bichromate de potasse donne un précipité amorphe qui le distingue de celui de la strychnine qui est cristallisé. (Fluckiger.)

Avec l'acide sulfurique et le bichromate on a une coloration bleue persistante et non violette comme avec la strychnine.

L'eau chlorée ne modifie pas la solution de curarine.

L'acide sulfurique donne une coloration rouge. (Brunner.)

Le réactif d'Erdman (acide sulfurique 20 grammes, acide azotique 20 gouttes) la colore d'abord en violet brunâtre puis en violet pur. Cette réaction peut servir à distinguer la curarine de la brucine.

La curarine n'est enlevée à ses solutions aqueuses ni par l'éther ni par la benzine, ni par le chloroforme. Le phénol, au contraire, possède cette propriété qui a été proposée comme moyen pour préparer la curarine. (Salomon.)

La curarine est surtout caractérisée par son action physiologique.

SELS DE CURARINE

Les sels de curarine sont les uns cristallisables, les autres incristallisables. Les deux sels les plus importants sont :

Le chloroplatinate : $(C^{18}H^{35}AzHCl^{2})PtCl^{4})$. — Précipité blanc jaunâtre. Il se décompose rapidement en prenant une teinte violette.

Picrate de curarine : $C^{18}H^{35}AzC^{6}H_{3}(AzO^{2})O_{3}$. — Précipité jaune.

CHAPITRE III

PHYSIOLOGIE

ACTION PHYSIOLOGIQUE DES ALCALOIDES DES STRYCHNÉES.

L'étude des effets physiologiques des alcaloïdes qui nous occupent est fort complexe, en raison des nombreux détails qu'elle comporte. Nous serons donc forcés de diviser cette étude, tout en la faisant aussi succinte que possible. Voici l'ordre que nous suivrons :

Après avoir passé en revue l'action locale, l'absorption et l'élimination de l'alcaloïde, nous donnerons une description générale des phénomènes physiologiques consécutifs à l'absorption. Nous étudierons ensuite la façon dont les différents systèmes de l'économie réagissent sous son influence, et nous montrerons comment les physiologistes ont cherché à interpréter cette influence.

a STRYCHNINE

1° *Action locale.* — Une petite quantité de strychnine déposée sur la peau ou les muqueuses détermine un resserrement des capillaires, une sensation de froid et de la pâleur des tissus.

A forte dose, elle agit sur le derme mis à nu ou sur les

muqueuses comme un irritant local. A l'époque où cette substance s'employait souvent selon la méthode endermique, on pouvait observer cette action locale. La strychnine determine de la douleur avec une vive sensation de brûlure, puis l'exsudation d'une sérosité épaisse qui en se concrétant forme des fausses membranes opaques et jaunâtres.

2° *Absorption.* — On peut dire d'une façon générale que, quelle que soit la voie choisie, l'absorption des sels solubles de strychnine est rapide.

Au bout de dix minutes environ, se manifestent les premiers effets du toxique.

Mais si l'on tient compte du temps qui s'écoule entre le contact du poison avec les différentes voies d'absorption et le début des accidents, on voit que ce temps varie avec la voie d'absorption choisie.

La muqueuse stomacale est celle qui absorbe le moins rapidement ; après elle viennent la muqueuse buccale, le rectum et les voies respiratoires. Les séreuses, le tissu cellulaire absorbent rapidement, mais la voie la plus rapide est certainement l'injection intra-veineuse.

L'épiderme, au moins chez la grenouille, n'empêche pas l'absorption de la strychnine par la peau. (Von Willich.) Ségalas a montré que la muqueuse vesicale absorbe l'alcaloïde au moins aussi vite que la muqueuse gastrique, et Shuler a publié un cas d'empoisonnement à la suite de l'instillation d'un collyre à la strychnine.

Elimination. — La strychnine s'élimine en nature par la salive et par l'urine, et cette élimination est rapide, car Moller, après une injection de sept milligrammes chez l'homme, a pu déceler sa présence dans la salive au bout de trois minutes. D'après Kratter, elle passerait dans l'urine au bout d'une heure, et son élimination serait complète en quarante-huit heures. Il resterait à savoir combien dure cette élimination et si son accumulation

dans l'organisme peut, dans certains cas thérapeutiques, donner lieu à des accidents.

D'après Masing et Dragendorff, cette élimination serait lente et il serait prudent, d'après eux, de ne pas prolonger trop longtemps l'action de la strychnine comme médicament. Leube et Rosenthal, au contraire, croient que l'organisme s'accoutume au poison et peut arriver à en supporter des doses de plus en plus fortes. On connaît le cas de cette paralytique, bien fait, du reste, pour appuyer l'opinion de Leube, qui absorba en deux mois et sans accidents graves l'énorme quantité de 4 gr. 20 de strychnine.

Action diffusée.— A dose faible, c'est-à-dire 1 à 5 milligrammes et même 1 centigramme en plusieurs prises, la strychnine a, chez l'homme, des effets stomachiques et diurétiques. Elle agit comme un amer énergique, et cette propriété a été mise à profit dans la thérapeutique des affections de l'estomac.

Lorsque l'alcaloïde a été pris à dose forte, on voit se dérouler toute une série de phénomènes caractéristiques. Après un temps qui varie de dix à trente minutes sous l'influence des conditions que nous verrons plus loin, le malade manifeste une inquiétude, une agitation croissantes. Bientôt se produisent des démangeaisons, des pandiculations, des bâillements répétés. La sensibilité générale est exaltée, le moindre contact douloureux. Le malade ne supporte qu'avec peine la lumière et cherche l'obscurité. Il lui semble que tout ce qui l'entoure est coloré en vert (Hennenway) et les odeurs, d'après Frohlich et Lichtenfeld, sont plus vivement perçues qu'à l'état normal.

Vers la fin de cette période, qu'on pourrait qualifier de prodromique, les fourmillements et la raideur musculaire qui rendent la marche vacillante, quelques secousses générales annoncent la période convulsive.

A ce moment, le corps se renverse en arrière, la face pâlit, la parole devient saccadée, les membres, plus ou moins rigides, sont agités de secousses violentes et s'entrechoquent.

Cependant au milieu de ces convulsions, fait remarquable sur lequel tous les observateurs ont insisté, l'intelligence du malade reste intacte. Bientôt les spasmes prennent le caractère tétanique. Les mâchoires se serrent, emprisonnant souvent la langue qu'elles déchirent, les dents claquent, les membres en extension forcée sont le siège de douleurs excessivement vives qui font que les malades s'en-plaignent avant tout.

Il se produit souvent une érection douloureuse chez l'homme et un phénomène analogue chez la femme. (Trousseau et Pidoux.)

La respiration s'embarrasse ; la face pâle et livide, la cyanose générale dénotent l'asphyxie ; on croit que le malade va succomber, quand brusquement une détente survient ; la bouche s'entr'ouvre, la respiration réapparaît lente et profonde, le malade semble renaître.

Il entre dans une période de calme, calme relatif, mais hélas, trop souvent trompeur, car au moindre contact, au moindre ébranlement une nouvelle crise se produit.

Le deuxième accès est généralement plus terrible que le premier. La contraction spasmodique des muscles du thorax suspend la respiration ; le cœur lui-même présente des intermittences.

Alors, on observe généralement une perte ou tout au moins une diminution de l'intelligence et de la sensibilité générale. Ce deuxième accès est comme le premier suivi d'une rémission.

Si le patient doit survivre à cette intoxication, les accès s'éloignent de plus en plus et perdent de leur intensité à mesure qu'ils s'éloignent. Il ne reste bientôt plus qu'une grande lassitude morale et physique, une exagération de l'excitabilité réflexe et un peu de raideur musculaire.

Si, au contraire, la terminaison doit être fatale, on voit les accès se rapprocher de plus en plus et augmenter d'intensité. Les troubles de la circulation et de l'hématose, l'épuisement nerveux font des progrès rapides, et à la fin du quatrième ou du cinquième accès le patient succombe. Il est rare que l'homme meure avant

le cinquième accès, tandis que le chien qui a survécu au troisième accès peut être considéré comme hors de danger. (Vulpian.)

L'accès de strychnisme comprend donc trois phases bien définies :

1° La phase prodromique, dont la durée dépasse rarement dix minutes et peut n'être que de quelques secondes;

2° La phase convulsive;

3° La phase d'épuisement, de résolution musculaire.

L'homme, en général, revient rapidement à l'état normal; tandis que les animaux à sang froid mettent quelquefois un mois.

La strychnine agit donc comme un poison convulsivant énergique :

Falck a établi qu'elle est :

38 fois 1/3	plus	énergique	que	la brucine.
24 fois	»	»	»	la thébaïne.
49 fois 2/3	»	»	»	la laudanine.
85 fois 1/3	»	»	»	la codéine.
399 fois 2/3	»	»	»	l'hydrocotarnine.

Il ne faut cependant pas oublier que certaines conditions font varier cette énergie.

Nous n'insisterons pas sur les variations dans les symptômes produits par les variations dans les doses : cette action est trop évidente.

Rappelons encore que la rapidité de l'absorption varie avec les voies d'absorption.

L'âge du sujet, par exemple, a une grande importance : Paul Bert a montré que les animaux nouveau-nés résistent à des doses de strychnine qui tueraient facilement un adulte.

L'injection intra-veineuse, en facilitant l'absorption de la totalité du poison dans un temps très court, donne lieu à des accidents foudroyants. La vigueur de la constitution, la richesse de l'alimentation, augmentent les forces de résistance. Les fatigues musculaires, les pertes de sang, agissent en sens inverse.

Nothnagel et Rossbach ont dressé le tableau suivant qui montre l'inégale résistance des différentes espèces animales à la strychnine.

	Poids de l'animal.	Dose mortelle minima.
Grenouille	25gr.	0gr.00005
Souris	25	0 00005
Lapin.	1.000	0 0006
Coq	380	0 00076
Ablette	80	0 001
Chat.	2.080	0 0016
Chien	3.000	0 0025
Pigeon	270	0 004
Hérisson	5.000	0 0015
Homme.	70.000	0 030

Si l'on tient compte du poids de l'animal, l'homme est le plus sensible à l'action de la strychnine. Cette observation est rendue plus évidente par le tableau suivant que nous empruntons à Delaunay, et dans lequel l'auteur établit la dose mortelle minima pour un même poids de chaque espèce :

Dose mortelle minima.	Pour 1 kilog. de
0gr.0004	Homme.
0 0006	Lapin.
0 00075	Chat ou chien.
0 002	Coq.
0 0021	Grenouille.
0 00297	Hérisson.
2 77	Helix aspersa.
5 99	Helix pomatia.

Comme on le voit, la strychnine agit aussi sur les animaux inférieurs : Helix. Elle agit sur les micro-organismes, elle a des propriétés antiputrides et antifermentescibles.

Action de la strychnine sur les différents systèmes de l'économie. — Pour compléter ce que nous avons dit de l'action de la strych-

nine envisagée d'une manière générale, il nous faut maintenant étudier son influence sur chacun des principaux organes. Cette étude est d'ailleurs indispensable pour bien comprendre le mode d'action et les applications thérapeutiques de cette substance.

Système nerveux. — Les preuves abondent pour démontrer que la strychnine agit sur les centres nerveux, mais pas sur tous. Spitzka croyait que cette substance agissait sur le cerveau. Cette opinion ne peut être admise. En effet, l'intelligence reste intacte chez l'homme jusqu'au moment où l'asphyxie vient troubler la nutrition de ce centre. De plus, une grenouille à qui l'on enlève les hémisphères cérébraux et que l'on empoisonne ensuite, présente les mêmes phénomènes qu'une grenouille laissée intacte.

D'autre part, il est certain que la strychnine agit sur le bulbe et la moelle épinière, car si l'on détruit ces centres chez l'animal strychnisé, les convulsions s'arrêtent immédiatement. Elles ne se produisent pas si la destruction du bulbe et de la moelle a précédé l'empoisonnement. Enfin Brown-Séquard a montré qu'après la ligature de toutes les artères de la moelle, l'empoisonnement par la strychnine ne déterminait pas de convulsions, le poison dans ce cas ne peut arriver à la moelle.

Quelles sont dans le bulbe et la moelle les parties atteintes? Les physiologistes s'accordent généralement pour admettre que c'est la substance grise; mais, dans l'état actuel de la science, la preuve de ce fait ne peut être établie.

L'influence de la strychnine a été très discutée. Selon Claude Bernard, la strychnine agit d'abord et surtout sur les nerfs de sensibilité; elle les paralyse par excès d'irritation, par épuisement. Le nerf sensitif n'est frappé ni à la périphérie, ni dans son trajet, mais peut-être dans sa cellule terminale dans la moelle. Plus tard, le nerf moteur peut perdre son excitabilité, mais consécutivement à l'épuisement nerveux qui résulte de l'irritation prolongée et des convulsions.

Matteucci (1845), A. Moreau (1855), Martin-Magron et Buisson

(1859), Vulpian, Carville, etc., admettent, d'autre part, que la strychnine agit sur les nerfs moteurs, auxquels elle fait perdre leur motricité. Nous avons vu que Claude Bernard ne conteste pas cette action de la strychnine sur les nerfs moteurs, mais pour lui c'est un fait secondaire.

La strychnine exalte les fonctions de nerfs de sensibilité spéciale : tact, odorat, vue, ouïe.

Hippel et Véron ont signalé les effets remarquables de cette substance sur la vue. Elle augmente beaucoup le champ chromatique, surtout pour le bleu, moins pour le rouge et le vert, moins encore pour le jaune.

Elle accroît en outre l'acuité visuelle; enfin elle facilite l'accommodation.

Véron ajoute que ces effets se manifestent tout d'abord dans l'œil près duquel a été faite l'injection sous-cutanée de strychnine; ce fait est contesté par Dor.

Enfin la mydriase quelquefois excessive au moment des convulsions, l'augmentation de la tension vasculaire (Sigmund-Mayer, Vulpian), la contraction de la rate chez les animaux strychnisés (Magendie) rendent évidente l'action de la strychnine sur le grand sympathique.

Appareil cardio-pulmonaire. — A dose faible, la strychnine détermine une légère accélération du cœur. A haute dose, elle augmente aussi le nombre des contractions cardiaques, mais ce fait paraît tenir aux convulsions, car si on opère sur un animal curarisé, on n'a pas de convulsions et le cœur ne bat pas plus vite. (Mayer.)

Chez la grenouille, Spitzka a noté un ralentissement du cœur, une augmentation de la systole, une prolongation de la diastole.

Cette action de la strychnine semble être directe et se produit sans l'intermédiaire du bulbe ou de la moelle, car Moller a pu ralentir le cœur en badigeonnant la surface de l'organe avec une solution de strychnine.

Quant à la respiration, nous avons montré combien elle est troublée, comment elle est quelquefois suspendue pendant les crises convulsives ; nous croyons inutile d'y revenir.

Que devient le sang au milieu de ces troubles cardio-pulmonaires. Evidemment il ne peut ni s'oxygéner ni se débarrasser de l'acide carbonique qu'il contient : de là la cyanose et l'asphyxie. Certes les troubles cardio-pulmonaires suffiraient à expliquer cette altération du sang, mais si on en croit Charles Blaud, Rudeliffe et Harley, il y a plus : la strychine diminue la faculté d'absorption des globules rouges pour l'oxygène.

Appareil digestif. — A dose faible, la strychnine détermine dans la bouche une sensation d'amertume ; elle stimule la sécrétion salivaire et exagère l'appétit.

A dose forte, elle détermine la salivation, la stimulation du foie et la glycosurie chez la grenouille (Schiff 1859, Vulpian). La sécrétion biliaire diminue (Kohrig). Les sécrétions intestinale, pancréatique et urinaire ne sont pas modifiées.

Muscles et température. — Les convulsions violentes du strychnisme montrent toute l'influence de cet agent sur les muscles volontaires. L'expulsion involontaire de l'urine, le resserrement de la rate et des vaisseaux indiquent bien qu'elle agit aussi sur les muscles lisses. Notons cependant que la strychnine n'est abortive ni chez les femelles pleines, ni chez la femme.

Il va presque sans dire que ces contractions musculaires exagérées, ont pour effet d'élever beaucoup le chiffre de la température.

Chez un chien, on a vu le thermomètre monter à 44°.

Mode d'action de la strychnine. — Trois théories ont été émises pour expliquer le mode d'action de la strychnine :

1° D'après la première, on admettrait avec Muller, Ségalas, Magendie, que la strychnine agit sur la moelle à la façon d'un excitant mécanique ou électrique, et provoque des décharges nerveuses qui aboutissent à des convulsions.

Mais comment, dans cette hypothèse, expliquer l'intermittence des spasmes ? Comment aussi expliquer ce fait d'observation, qu'une grenouille strychnisée et mise à l'abri de tout choc extérieur, n'a pas de convulsions ?

2° Dans une seconde théorie, Claude Bernard pense que la strychnine porte tout d'abord son action sur les nerfs sensitifs. Il attribue les convulsions à l'excitation primitive de ces nerfs qui réagissent à leur tour sur les centres moteurs.

Le célèbre physiologiste appuie son opinion sur une expérience de Stannius dont il a vérifié l'exactitude ; la voici en substance : que l'on coupe toutes les racines sensitives des nerfs rachidiens chez une grenouille, qu'on empoisonne l'animal, et on n'observera pas de convulsions.

3° La théorie la plus généralement admise, est la suivante : La strychnine augmente simplement l'excitabilité réflexe des centres bulbo-médullaires (Van Deen, Meyer, Marshall Hall, Brown-Sequard, Vulpian).

Cette théorie explique bien l'intermittence des convulsions : Qu'un choc extérieur vienne mettre en jeu l'excitabilité réflexe, cette fonction très exaltée réagira plus énergiquement qu'à l'état normal, et on aura des convulsions.

On explique aussi de cette façon, que les anesthésiques (éther, chloroforme) qui abolissent la sensibilité tout en respectant l'excitabilité motrice de la moelle et du bulbe, empêchent les convulsions strychniques de se produire.

Vulpian, commentant l'expérience de Stannius invoquée par Claude Bernard, montre qu'elle ne renverse pas la théorie du strychnisme par réflexe. En effet, la section des racines rachidiennes postérieures coupe la voie suivie par la plupart des excitations centripètes qui pourraient mettre en jeu le pouvoir réflexe de la moelle et susciter les convulsions.

La théorie réflexe des convulsions strychniqnes repose donc sur des bases sérieuses et c'est celle qui s'applique le mieux aux faits observés.

b. BRUCINE.

On peut dire d'une manière générale, que les effets de la brucine sont identiques à ceux de la strychnine; ils en diffèrent cependant sous plusieurs rapports.

La brucine est douze fois moins active que le strychnine d'après Andral, 24 fois selon Magendie, 38 fois 1/2 d'après Falck. Jamais on n'observe avec la première de ces substances cette raideur tétanique si fréquemment observée dans le strychinisme. Ce fait n'a rien qui doive nous surprendre. Nous savons en effet d'une part que la puissance toxique de la brucine est beaucoup moindre que celle de la strychnine. D'autre part, Binz a montré que la première de ces substances s'élimine par les urines beaucoup plus rapidement que la seconde.

Les effets de la brucine sont moins généralisés que ceux de la strychnine. Jamais avec la première on ne voit se produire les spasmes des muscles élévateurs de la mâchoire, des muscles du pharynx et de l'œsophage qu'on observe avec la seconde. Notons, cependant que l'action de la brucine sur le pénis est plus énergique que celle de la strychnine.

Enfin, lorsque le traitement a été continué plusieurs jours de suite, l'influence de la strychnine peut se prolonger jusqu'à deux semaines après la cessation du traitement; tandis que la brucine dans les mêmes conditions cesse d'agir au bout de trois jours.

c. CURARINE.

Dans une note sur les éffets physiologiques de la curarine (Académie des Sciences. — Séance du 26 juin 1865) Claude Bernard s'exprimait de la façon suivante :

« En reprenant dernièrement mes études sur les effets du
» curare dans mon cours au Collège de France, j'ai prié M. le
» Dr W. Preyer, jeune chimiste physiologiste distingué, qui

» suivait mes expériences, de vouloir bien essayer d'extraire la » curarine à l'état de pureté afin de pouvoir étudier ses effets » physiologiques comparativement avec ceux du curare.

« 1° L'expérience sur les animaux nous a montré que la curarine » était au moins vingt fois plus énergique que le curare d'où elle » a éte extraite. Un milligramme de curarine en dissolution » dans l'eau, injecté sous la peau d'un lapin de forte taille, le tue » très rapidement, tandis qu'il faut 20 milligrammes de curare » en dissolution et injecté de même sous la peau, pour obtenir un » effet toxique mortel sur un lapin de même poids.

» 2° Les effets physiologiques de la curarine sont identiques » sauf l'intensité avec ceux du curare. »

Le peu d'importance de la curarine en thérapeutique nous permettra d'être bref ; nous nous bornerons à montrer aussi succinctement que possible l'action du curare sur l'économie. Les expériences de Claude Bernard et de Vulpian sur les animaux, les observations de Voisin et Liouville chez l'homme, pour ne citer que les travaux principaux, nous guidèrent dans cette étude.

Action locale. — Il est rare que le curare manifeste quelque action locale chez les animaux. Quelquefois cependant on a vu à la suite de l'injection hypodermique se former un petit abcès.

Mais il n'en est pas ainsi chez l'homme. Voisin et Liouville ont vu apparaître au niveau de l'injection une élevure bleue-rose avec saillie des papilles, une sorte de plaque ortiée. Cette plaque ortiée disparaît vite, mais il reste au niveau de la piqûre une teinte rouge avec élévation de la température et empâtement phlegmoneux qui peut durer un ou deux jours. Dès lors il ne reste plus qu'un noyau fibreux qu'on peut retrouver après plusieurs mois.

Déposé sur la muqueuse nasale, le curare détermine une sensation piquante, vive, assez désagréable, de l'hypersécrétion, puis de la sécheresse.

Sur la langue il cause une sensation amère et acre avec goût légèrement aromatique ; dans l'estomac, une sensation de chaleur et de constriction.

Absorption. — La voie d'administration influe beaucoup sur la rapidité de l'absorption,

L'absorption est rapide après l'injection sons-cutanée et plus encore après l'injection dans l'épaisseur des masses musculaires, plus riches en vaisseaux. Elle se fait très vite aussi par la muqueuse respiratoire, lorsque par exemple on injecte le poison dans la trachée.

Mais la voie d'absorption la plus rapide est l'injection intraveineuse. Bien plus, il faut pour obtenir de cette façon un même effet, une dose de poison beaucoup moindre qu'à la suite de l'injection hypodermique. En moins d'une minute, chez un chien on obtient par une injection de 3 centigrammes de curare dans une veine les mêmes effets que détermine au bout d'un quart d'heure l'injection hypodermique de 15 centigrammes de la même substance.

La muqueuse de l'estomac et la muqueuse de l'intestin grêle l'absorbent lentement. Cette lenteur d'absorption est une des causes de l'innocuité du curare introduit dans l'estomac. Le poison a toute son énergie, mais il est éliminé au fur et à mesure qu'il est absorbé. Et cela est si vrai qu'il suffit d'enlever un rein pour voir immédiatement apparaître les accidents.

Elimination. — Voisin et Lionville ont constamment trouvé le poison dans les urines, mais vingt heures après la cessation du traitement on ne pouvait plus le déceler.

Quant aux autres sécrétions : larmes, mucus nasal, etc., on ne sait si elles contiennent du curare.

Action diffusée. — De huit à dix minutes après l'injection hypodermique, le chien curarisé semble fatigué et fléchit manifestement sur ses pattes. Bientôt il se couche. A ce moment l'animal saisit encore les aliments qu'on lui présente, mais bientôt les

muscles masticateurs se prennent, les paupières tombent, les pupilles se dilatent; l'urine, les matières fécales s'échappent, la salive coule incessamment de la bouche. Bientôt les muscles du tronc sont envahis, et la respiration de plus en plus gênée ne tarde pas à se suspendre, tandis que le cœur bat encore pendant quelques instants. Au moment où l'animal commence à s'asphyxier, on peut voir quelques mouvements convulsifs ; ils sont dus non pas seulement à l'asphyxie, mais aussi au curare, car ils se produisent alors même qu'on fait la respiration artificielle. (Vulpian).

La respiration artificielle pratiquée avant l'arrêt complet du cœur et continuée assez longtemps peut sauver l'animal en permettant au poison de s'éliminer. L'intelligence et la sensibilité restent intactes jusqu'à la mort. L'animal tressaille quand on l'appelle, et tant que la paralysie n'est pas complète, il réagit quand on le pince.

Chez l'homme, les effets les plus intenses déterminés par le curare sont, d'après Voisin et Lionville : une chute de la paupière supérieure avec troubles de la vue et diplopie ; la fièvre avec ses trois stades : le frisson, l'élévation de la température (39° et quelquefois 40°) avec accélération du pouls et de la respiration, les sueurs profuses. On note encore des troubles parétiques et des troubles de la sécrétion urinaire qui est augmentée et renferme souvent du sucre, de l'urée en excès et des cristaux d'acide oxalique. Toujours l'intelligence et la sensibilité restent intactes.

Chez l'homme, les premiers effets du poison se manifestent quinze à quarante-cinq minutes après l'injection hypodermique. Si par erreur on administre une dose trop forte (la dose, employée habituellement par Voisin et Liouville était de 7 centigrammes), on a des troubles parétiques plus accusés. Avec la dose de 7 centigrammes, les troubles parétiques disparaissent en quelques heures, tandis que la fièvre peut persister un, deux ou même trois jours.

ACTION DU CURARE SUR LES PRINCIPAUX ORGANES

1° *Système nerveux.* — L'influence du curare sur le système nerveux a été étudiée par Claude Bernard et Vulpian.

Une grenouille curarisée reste immobile ; on peut la pincer, elle ne réagit pas. A quoi tient cette immobilité ? Est-ce à la perte de la contractibilité musculaire, à la suppression de la sensibilité ou à la paralysie des nerfs moteurs qu'il faut l'attribuer ?

La contractibilité musculaire n'est pas abolie, car les muscles réagissent sous l'influence de l'électricité.

Si on prend une grenouille et qu'on place à la racine de l'un des membres postérieurs une ligature comprenant tout le membre sauf le nerf sciatique, si ensuite on curarise l'animal, on verra que les excitations, portées sur un point quelconque du corps, déterminent des mouvements de défense, mais seulement dans le membre lié, dans le membre mis à l'abri du poison par la ligature. La sensibilité est donc conservée, la mobilité seule est détruite dans les parties du corps qui ont reçu le poison.

Mais quelle est la partie du nerf moteur qui est atteinte ? Isolons les muscles gastro-ocnémiens avec le nerf sciatique chez une grenouille. Plongeons le nerf dans une solution de curare, puis excitons-le, le muscle se contractera. Si maintenant nous plongeons le muscle dans la même solution en laissant le nerf en dehors, l'excitation du nerf restera inefficace. Donc le curare paralyse les nerfs du mouvement en agissant sur leurs extrémités, sur les plaques motrices terminales.

Cette dernière expérience montre aussi que le curare n'a pas besoin, pour paralyser le nerf moteur, d'être introduit dans le torrent circulatoire.

Nous pouvons donc dire avec Vulpian (Leçons sur les substances toxiques et médicamenteuses) : « En résumé, l'action » paralysante du curare n'est pas due à une influence de ce poi- » son, soit sur la substance propre des faisceaux musculaires

» primitifs, soit sur les fibres nerveuses motrices elles-mêmes.
» Les faisceaux musculaires primitifs et les fibres nerveuses
» motrices conservent leurs propriétés physiologiques et leurs
» aptitudes fonctionnelles, alors que les mouvements volontaires
» et reflexes ont cessé, et alors même que les excitations expé-
» rimentales des nerfs moteurs ne peuvent plus provoquer la
» moindre contraction musculaire. C'est dans le point d'union
» intime de l'élément nerveux et de l'élément musculaire que
» s'exerce l'action du curare, au moins au début de l'intoxication
» et pendant une assez longue période après l'invasion de la para-
» lysie curarique. Il se produit là, peu à peu, comme une
» rupture physiologique entre la fibre nerveuse motrice et le
» faisceau musculaire innervé par cette fibre. Chacun de ces deux
» éléments a conservé ses propriétés : la fibre nerveuse, sa névri-
» lité ; le faisceau musculaire, sa contractibilité ; et cependant
» les excitations conduites par la fibre nerveuse jusque dans
» l'intérieur du sarcolemme ne peuvent plus se communiquer à
» la substance propre du faisceau musculaire. »

Tous les muscles volontaires ne sont pas envahis en même temps. Les premiers frappés sont les muscles des membres postérieurs, puis ceux des membres antérieurs et aussi ceux du cou, du tronc, de la face.

Vulpian a montré que le curare respecte, au moins d'une manière relative, les muscles lisses. La dilatation papillaire, les hypersécrétions prouvent que ces muscles sont influencés. On peut dire seulement que le curare n'arrive jamais à les paralyser tellement que l'influence surexcitée des centres nerveux, que même l'application directe de l'électricité soient impuissantes à manifester leur action sur les muscles.

2° *Circulation et température.* — Dans leurs observations chez l'homme, Voisin et Liouville ont noté un véritable accès de fièvre avec frisson, claquement des dents, tremblement, élévation notable de la température, accélération et dicrotisme du pouls, sueurs abondantes et même élimination d'urée.

Ces phénomènes fébriles se produisent aussi chez les animaux mais avant la remarque des auteurs que nous venons de citer, ils n'avaient pas été signalés.

3° *Respiration.* — La respiration est de plus en plus gênée. Bientôt elle se suspend, et c'est par asphyxie que meurent les animaux curarisés.

Toujours le cœur continue à battre quelque temps après l'arrêt de la respiration.

4° *Sécrétions.* — La sécrétion urinaire est toujours augmentée, et l'urine renferme du sucre quand les doses administrées sont fortes. Elle renferme aussi beaucoup d'acide oxalique.

La salive, les larmes, le mucus nasal sont aussi plus abondants.

Comparaison entre la strychnine et le curare. — Maintenant que nous connaissons l'action de la strychnine et du curare ou de la curarine, nous pouvons comparer ces deux poisons.

Certains auteurs notant que dans l'empoisonnement par le curare de même que dans le strychnisme, on ne constate aucune altération appréciable au microscope, ont rapproché ces deux substances l'une de l'autre. Ils basaient leur opinion sur d'autres arguments. Remarquant d'une part que le curare détermine quelquefois de légers accidents convulsifs, d'autre part que la strychnine peut supprimer l'action du nerf moteur, la contractilité musculaire étant intacte, ils ont admis que ces deux agents ne différaient que par des nuances. Mais indépendamment de la différence symptomatologique si frappante entre la strychnine qui convulse et le curare qui paralyse, il faut remarquer que le nerf moteur est paralysé tout au début de l'action du curare, tandis que dans le strychnisme, cette paralysie ne se produit qu'à la suite de l'épuisement du nerf consécutif aux excitations violentes et répétées auxquelles il est soumis. Il est difficile, on le voit, de n'admettre entre ces deux substances que des différences légères.

Mais la strychnine et le curare ne sont-ils pas antagonistes ?

Sans doute Vella a montré qu'un animal curarisé auquel on injecte une dose mortelle de strychnine, peut être sauvé. La réciproque n'est pas vraie. Mais conclure de là à un antagonisme, c'est aller trop loin. Le curare empêchant les convulsions strychniques, enlève à l'animal une cause puissante d'épuisement et de mort ; de plus, il laisse la respiration plus libre, et permet l'élimination de la strychnine. Il n'y a pas neutralisation, car si on double la dose de strychnine, on peut doubler la dose de curare, l'animal n'en mourra que plus vite. Le curare ne neutralise pas la strychnine, il ne fait que supprimer la cause de mort immédiate résultant des convulsions, et surtout du spasme des muscles respirateurs.

CHAPITRE IV

TOXICOLOGIE

Les alcaloïdes des strychnées possèdent des propriétés éminemment toxiques. Dans maintes circonstances, ils ont été employés par des mains criminelles, ou bien ils ont donné lieu à de terribles méprises qui presque toujours ont amené la mort.

Bouchardat avait même annoncé que la strychnine n'était point seulement un toxique pour le règne animal et qu'elle agissait aussi sur les végétaux.

Mais ses expériences ont été reprises, et M. Lacour, dans une thèse de physiologie végétale soutenue à Nancy, a établi que les végétaux ne souffraient pas quand on les faisait germer dans de l'eau additionnée de sulfate de strychnine.

Pour démontrer ce fait d'une manière évidente, il fallait retrouver la strychnine dans le végétal vivant. Dans ce but, M. Lacour employa la méthode suivante, imaginée il y a vingt ans par M. Jaquemin, directeur de l'École supérieure de Pharmacie de Nancy. On broie la plante avec de l'hydrate de chaux, on fait dessécher, on pulvérise grossièrement, on place dans une allonge et on épuise par l'éther ; on ajoute à la solution éthérée de l'alcaloïde une solution également éthérée d'acide oxalique ; on obtient un précipité insoluble d'oxalate de strychnine, sur lequel on fait réagir les réactifs de la strychnine. De cette façon,

l'alcaloïde fut retrouvé et son innocuité sur les végétaux démontrée.

L'action des alcaloïdes des strychnées sur l'économie ayant été décrite dans le chapitre précédent, nous ne croyons pas devoir énumérer les symptômes des empoisonnements quils occasionnent, car ces symptômes ne sont en réalité que l'exagération de leurs propriétés physiologiques. Nous indiquerons donc d'abord les organes sur lesquels doivent porter les recherches ; nous énumérerons ensuite les méthodes qui ont été proposées pour rechercher ces alcaloïdes ; enfin, nous relaterons les observations d'empoisonnements intéressantes que nous aurons recueillies, et nous terminerons par l'exposé des antidotes qui ont été préconisés pour enrayer l'action de ces toxiques.

DIRECTION DES RECHERCHES

En présence d'un empoisonnement par la strychnine les recherches de l'expert porteront d'abord sur la muqueuse du tube digestif, depuis la bouche jusqu'à l'estomac inclusivement. On examinera cette muqueuse à la loupe et on pourra y trouver dans quelques cas des cristaux d'alcaloïdes non dissous, ainsi que les poils provenant de la graine du strychnos nux vomica dans le cas où celle-ci aurait été administrée en nature.

On aura soin de recueillir et de conserver isolément le liquide contenu dans l'estomac. Le foie et la rate contiennent toujours de fortes proportions de poison. On fera donc aussi porter sur eux ses recherches.

L'urine aussi devra être examinée (Plugge. Archiv. der Pharmacie 1885, p. 847), car la strychnine s'y rencontre soit inaltérée soit à l'état d'acide strychnique.

D'après Rautenfeld et Dragendorff, la strychnine passerait dans l'urine dans la proportion de 50 p. 100.

Dans quelques cas cependant, ceux par exemple où la mort arrive lentement, la strychnine pourrait, d'après Wilkins, de Vrij, de

Crawcour, être décomposée et détruite dans l'organisme animal. Le sang n'en contient que des traces insignifiantes. (*Expériences négatives de Harley et Horsley*). Me Adam en a cependant retrouvé dans le sang et les muscles d'un cheval tué par deux grammes de strychnine. M. le professeur Garreau, de Lille, dans un cas d'empoisonnement par la strychnine, a également retiré cet alcolaïde du sang. (Communic. verb.)

Dans les cadavres putréfiés, où le poison n'est plus décelable par l'analyse chimique, il l'est encore d'une façon très nette par l'expérimentation physiologique sur les grenouilles ou les souris qui sont sensibles à cinq centièmes de milligramme, c'est donc à ces animaux surtout qu'on aura recours dans le cas où la démonstration physiologique sera jugée nécessaire.

MÉTHODES DE RECHERCHES DE LA STRYCHNINE

D'après ce que nous venons de voir, la recherche de la strychnine doit porter sur un nombre assez considérable d'organes. Si ces organes sont en quantité suffisante, nous pourrons les examiner isolément ce qui vaut toujours mieux, ou dans le cas contraire, faire leur examen en bloc de façon à obtenir la plus grande quantité possible de produit. Toutefois, les liquides de l'estomac et l'urine seront toujours l'objet d'un examen spécial. Ceci dit, quels que soient les substances ou les organes sur lesquels nous ayions à opérer, nous allons exposer les méthodes qui ont été proposées pour la strychnine.

1° Méthode de Stas. — Nous ne décrirons pas la méthode de Stas telle qu'elle a été imaginée par le chimiste belge lors de l'affaire Bocarmé (empoisonnement par la nicotine) mais bien cette méthode telle qu'elle est pratiquée couramment dans les laboratoires, c'est-à-dire avec les modifications que lui a fait subir Otto.

Les matières sont d'abord divisées avec le plus grand soin, puis mélangées avec deux fois leur poids d'alcool à 90°, additionnées de

0,50 % d'acide tartrique ou oxalique; toutefois, on doit donner ici la préférence à l'acide tartrique, et s'arranger de manière à n'en point mettre un trop grand excès. Le tout est mis à digérer pendant vingt-quatre ou trente heures dans une étuve ou au bain-marie à une température d'environ 70° ou 75°. On exprime le mélange à chaud et on laisse refroidir. On reprend à deux ou trois reprises différentes les substances par de l'alcool concentré. On fait digérer à nouveau, on filtre sur du papier mouillé, puis on évapore à une température qui ne doit pas dépasser 75°, en s'aidant d'un courant d'air sec. Il est préférable de faire cette concentration dans le vide.

Lorsque tout l'alcool est distillé, on agite le liquide acide filtré sur du papier mouillé avec de l'éther, ce qui enlève une certaine quantité de matières étrangères, puis on l'additionne de verre pilé ou de sable lavé. On l'évapore à siccité dans le vide ou sur l'acide sulfurique. On reprend par l'eau et on ajoute du bi-carbonate de soude ou de potasse jusqu'à réaction nettement alcaline, et on agite avec de l'éther rectifié et neutre (on emploie quatre volumes d'éther pour un de liquide). On décante l'éther et on le fait évaporer sur un verre de montre ou sur une série de verres de montre.

Méthode de Stas modifiée par Janssen. — La matière finement divisée est mise en contact avec le double de son volume d'alcool, plus deux grammes d'acide tartrique. On chauffe à 70°, on filtre le liquide refroidi et on évapore à basse température. Les corps gras et albuminoïdes sont enlevés mécaniquement, on évapore à sec. Le résidu est desséché, on le met en contact avec de l'alcool absolu, on filtre et on évapore. Le résidu est dissous dans 25 à 30$^{cc.}$ d'eau, et on ajoute 2 gr. carbonate de soude finement pulvérisé; on filtre rapidement. La strychnine reste en solution, grâce à l'acide carbonique, et se précipite quand on chauffe. Le dépôt est redissous dans l'eau acidulée, puis reprécipité par le carbonate de potasse, en présence de l'éther qui le dissout. Nous croyons que

ce procédé est loin de valoir celui de Stas, et nous pensons que son emploi pourrait occasionner bien des mécomptes.

Procédé de Erdmann et Uslar. — Ces auteurs mettent les substances en bouillies très fluides, ils acidulent par l'acide chlorydrique. (Palm emploie l'acide phosphorique. Dragendorff préfère l'acide sulfurique.) Ils laissent digérer 1 à 2 heures à la température de 60 à 80°, expriment et recommencent 2 et 3 fois la digestion dans la liqueur acide. On filtre les liqueurs et on les neutralise par l'ammoniaque, on y ajoute du sable quartzeux pur et on évapore. On reprend le résidu par de l'alcool amylique bouillant. Les liquides alcooliques bouillants sont versés dans leur volume d'eau acidulée par l'acide chlorhydrique et agités. On renouvelle ce traitement à l'alcool amylique chaud, jusqu'à ce que l'alcaloïde soit suffisamment pur. Cette méthode est vicieuse dans le cas de l'urine, car l'alcool amylique dissout l'urée. Il n'est pas à recommander non plus dans le cas de la strychnine, car cet alcool n'est pas, même bouillant, un parfait dissolvant pour la strychnine.

Procédé Rodgers et Gerdwood. — Ils épuisent les matières suspectes également par l'acide chlorydrique au 1/10. On évapore au bain-marie. On épuise le résidu par l'alcool et on évapore à siccité la solution alcoolique filtrée. Le résidu repris par l'eau, filtré sur un filtre mouillé est alcalinisé par l'ammoniaque et agité pendant un certain temps avec du chloroforme. On évapore à sec la solution chloroformique et on traite le résidu par l'acide sulfurique concentré à froid. Cet acide charbonne et décompose un certain nombre de corps étrangers. On reprend après quelques heures de contact par de l'eau. On filtre et on traite de nouveau par l'ammoniaque. On reprend par le chloroforme. On évapore celui-ci et on traite par l'acide sulfurique comme précédemment. On recommence ce traitement jusqu'à ce que le résidu chloroformique ne noircisse plus.

Cette méthode nous parait bien brutale et malgré les auteurs

nous ne pensons pas qu'elle puisse donner de résultats bien encourageants.

Méthode de Prolius.— Prolius traite par l'alcool et l'acide tartrique les matières, évapore l'alcool filtré à basse température et neutralise le liquide obtenu par l'ammoniaque; on agite avec du chloroforme et la solution chloroformique additionnée de trois fois son volume d'alcool est abandonnée à l'évaporation spontanée.

Méthode de Husemann.— Cet auteur modifie un peu la méthode Rabourdin au chloroforme. Les matières sont traitées par l'acide chlorhydrique dilué, on ajoute de l'alcool pour précipiter les matières albuminoïdes, on évapore les liqueurs alcooliques au bain-marie. On filtre, on sursature par la potasse. On filtre rapidement et on conserve le précipité. La liqueur est agitée avec le chloroforme. On décante on évapore et on ajoute à cette évaporation le résultat du traitement du précipité par le chloroforme.

Thomas fait la digestion à chaud dans un liquide acidulé par l'acide acétique.

Facke, lorsqu'on a affaire à des organes très-riches en graisses, fait effectuer le traitement par l'alcool et l'acide tartrique. On chasse l'alcool, puis on mélange le résidu avec 10 p. environ d'eau, on ajoute de l'eau de baryte. On ajoute de l'acide sulfurique en léger excès. On filtre et on précipite l'excès de l'acide sulfurique par du chlorure de baryum, on filtre à nouveau et on évapore le liquide au bain-marie. Le résidu est repris par l'alcool absolu. On filtre et on distille. On dissout le résidu acide et on l'agite avec l'éther. On enlève l'éther et le liquide est traité par l'ammoniaque en présence de nouvel éther.

Méthode de Flandin. — Flandin mélange les matières suspectes à 12 % de leur poids de chaux ou de baryte caustique, on broie le tout dans un mortier, on dessèche à 100°, on pulvérise avec soin et on épuise la masse par l'alcool bouillant. On filtre après refroidissement. Le liquide filtré est à peine coloré, il ne contient que les matières cherchées ainsi que les résines et les graisses. On

évapore à sec. On reprend par l'éther. On traite le résidu de l'évaporation de l'éther par l'eau acidulée par l'acide sulfurique. On précipite par l'ammoniaque et le résidu lavé est dissous dans le chloroforme qui, évaporé, donne l'alcaloïde.

Méthode de Chandelon. — On hâche finement les entrailles et on les mélange à un poids égal de gypse déshydraté à 130°. On triture dans un mortier, on sèche au bain-marie à 70°. On pulvérise et fait bouillir dans l'alcool à 90°. On évapore, puis on reprend l'extrait par l'eau. On alcalinise par la soude, on y ajoute du gypse, on sèche. On pulvérise et on fait l'extraction au chloroforme. On ajoute à ce liquide une solution saturée d'acide oxalique dans l'éther, on agite et on laisse reposer au moins 24 heures. L'oxalate de strychnine se dépose et on le recueille sur un filtre.

Méthode de Bouchardat adoptée par Tardieu et Roussin. — On commence à traiter les matières comme dans le procédé de Stas. Puis le liquide provenant de la reprise de l'extrait alcoolique par l'eau est filtré et traité jusqu'à cessation de précipité par le liquide suivant :

Iodure de potassium.	5 gr.
Iode	1
Eau distillée	20

Cette opération se fait dans un flacon bouché; on laisse reposer. On décante et on lave le précipité par affusions répétées à l'eau acidulée par l'acide sulfurique. Lorsque le précipité est bien lavé, il ne répand plus d'odeur, est composé d'iodhyhydrate de strychnine et se présente sous l'aspect d'un précipité brun marron. On le laisse tomber dans un verre à expérience, on délaye avec de l'acide sulfurique au $^1/_{10}$ et on ajoute une pincée de limaille de fer. Le précipité se dissout et la liqueur devient incolore. On ajoute de l'ammoniaque et on recueille le précipité composé d'oxyde de fer et de strychnine. On le séche et on le traite par de l'alcool à 80° L'alcaloïde se dissout et

cristallise après évaporation de l'alcool dans le vide. On peut dans cette réaction remplacer le traitement au fer par celui à l'acide sulfureux. L'opération marche bien comme j'ai pu m'en assurer pour l'hyosciamine, l'atropine et la strychnine. (1).

Méthode de Moorh. — Il épuise les matières par une des méthodes indiquées plus haut, puis il précipite les liqueurs purifiées par le bichromate de potasse. Il obtient le chromate de strychnine sur lequel il essaie les réactions de la strychnine.

Méthode de Graham et W. Hoffmann. — Elle est basée sur la propriété que possède le charbon d'enlever la strychnine à une solution aqueuse et de céder ensuite cet alcaloïde à l'alcool lorsqu'on le traite par ce dissolvant. Cette méthode est surtout utilisée pour la recherche de la strychnine dans la bière. Voici comment on peut opérer. On laisse la bière en contact pendant 24 heures avec du charbon. (Ce charbon est pré-préparé de la façon suivante : on dessèche du sang, on l'incinère à basse température, et le résidu est épuisé par l'eau bouillante, puis par l'acide chlorhydrique moyennement concentré et ensuite par de l'eau. Le résidu desséché est chauffé au rouge sombre dans un creuset hermétiquement fermé. La poudre doit être immédiatement enfermée dans un flacon bien bouché). On filtre et le charbon desséché est traité par l'alcool dans un appareil de reflux. On retire l'alcool après épuisement et on le distille, le résidu est essayé par les réactifs appropriés.

Macadam a proposé l'emploi de cette méthode pour la recherche de la strychnine dans les cas d'empoisonnement. A cet effet, il opère comme dans la méthode de Stas : on acidule par l'acide oxalique, et les liqueurs provenant de l'épuisement sont mises en contact avec le charoon ; l'opération est alors conduite comme précédemment.

Cette méthode, excellente lorsqu'il s'agit de concentrer sous

(1) Dragendorff craint que dans cette réaction l'iode mis en liberté ne ornp ose les alcaloïdes par des réactions secondaires.

un petit volnme la strychnine, est inférieure aux méthodes précédentes dans tous les autres cas.

Taylor a préconisé la dialyse dans la recherche de la strychnine : nous pensons que, dans la pratique de cette méthode, on doit rencontrer bien des difficultés ; elle est, du reste, presque abandonnée en toxicologie.

Maintenant que nous avons passé en revue la plupart des méthodes qui ont été proposées pour extraire la strychnine dans les cas où cette question est soumise aux chimistes, nous allons décrire la méthode à laquelle nous donnons la préférence, et qui est celle que nous emploierions dans le cas où nous serions appelés comme experts.

Méthode de Dragendorff. — On divise les matières aussi finement que possible et on les additionne d'eau acidulée par l'acide sulfurique (réaction franche).

On fait digérer à 50°, on renouvelle le traitement. On réunit les liqueurs qui sont évaporées en consistance sirupeuse. On les introduit dans un flacon ; on leur ajoute un volume triple ou quadruple d'alcool marquant 95° et on laisse digérer le tout pendant 24 heures. On filtre et on évapore l'alcool. On étend le résidu aqueux à 50cc. On agite avec benzine, on répète ce traitement ; puis on ajoute à nouveau de la benzine, après avoir alcalinisé la liqueur, on agite ; on laisse reposer et on recueille la benzine. Quelquefois on a quelques difficultés pour séparer la benzine, car la masse devient gélatineuse ; dans ce cas, il suffit d'enlever le plus d'eau possible, puis de mettre la masse sur un filtre sec. On couvre au bout de quelque temps, une heure ou deux, souvent moins; on peut avec un agitateur presser la masse et faire sortir de la benzine parfaitement limpide qui filtre.

La benzine clarifiée est évaporée ; si la benzine a été privée de toute son eau, l'alcaloïde ainsi recueilli est prêt pour toutes les réactions.

CARACTÈRES DES ALCALOÏDES

Strychnine. — Nous avons décrit plus haut les principaux réactifs de la strychnine, nous allons ici surtout nous appliquer à indiquer la marche à suivre pour leur donner toute leur sensibilité.

Les solutions éthérées, chloroformiques ou benzeniques sont étalées sur un certain nombre de verres de montre. On a soin d'en tenir toujours une partie en réserve pour l'expérience physiologiqne et la contre-expertise. A une partie d'alcaloïde sèche ou dissoute on ajoute une goutte de solution de bichromate de potasse étendue, on évapore à sec et on obtient un précipité jaune ou des cristaux de même couleur : cette réaction est sensible avec des liqueurs contenant $\frac{1}{200}$ de milligramme d'alcaloïde. On ajoute alors une goutte d'acide sulfurique exempte d'accide nitrique et on a une coloration bleu-violacée foncée, fugace, qui passe au violet et au rouge cerise.

On peut encore effectuer cette réaction en dissolvant l'alcaloïde dans l'acide sulfurique et ajoutant un cristal de bichromate de potasse et promenant avec un agitateur ce cristal sur le verre de montre ou la capsule, on voit alors apparaître des stries bleuâtres caractéristiques. Cette manière d'opérer est à recommander lorsqu'on n'a à sa disposition que peu de matière. On a proposé, comme nous l'avons déjà indiqué, de remplacer le bichromate de potasse par d'autres agents oxydants comme le bioxyde de plomb, le permanganate de potasse, l'acide chlorique, etc., mais cette substitution ne présente aucun avantage et n'augmente en rien la sensibilité de la réaction.

Sonnenschein a proposé l'emploi de l'oxyde de cerium pour remplacer le bichromate. La réaction est la même qu'avec ce réactif. On opère en présence de l'acide sulfurique concentré, mais la coloration bleue est persistante, elle vire lentement au rouge cerise et garde cette coloration plusieurs jours. Avec $\frac{1}{1000}$

de milligramme, d'après Sonnenschein, cette réaction est encore sensible.

Avec l'acide *sulfovanadique* la coloration est également obtenue, mais le passage au violet et au bleu rouge est plus lent. Seulement ce réactif présente cet avantage que la coloration rouge peut après la disparition de la réaction proprement dite, être reproduite par addition d'eau. Même sensibilité que précédemment.

Letheby propose de décomposer la strychnine en solution sulfurique par l'électricité. Le liquide est placé dans une capsule de platine qui communique avec le pôle positif d'une pile; on y introduit un fil de platine en communication avec le pôle négatif de la pile qui ne doit pas être très puissante (un élément Bunsen suffit.) Le liquide devient rouge pourpre. Il ne faut tenter cette réaction que lorsqu'on a une certaine quantité de matières.

Quelques substances peuvent exister à côté de la strychine. Ainsi parfois dans de fatales méprises on donne de la strychine pour de la santonine ou un mélange de ces deux corps. Dragendorff qui a étudié ce cas a reconnu que dans un mélange au $^1/_{30}$ et en opérant sur 1 centig., on peut reconnaître la strychine par les réactifs ordinaires. La brucine mélangée à la strychine pourra être séparée par les dissolvants : alcool absolu, benzine qui dissolvent difficilement la strychine à froid, tandis qu'ils dissolvent la brucine. Mais cependant la réaction de la brucine permet de faire reconnaître ce corps quand il se trouve mélangé à des proportions notables de strychine. On pourra donc reconnaître directement la brucine par l'action de l'acide sulfurique contenant de l'acide nitrique. On aura la coloration rouge caractéristique : un à deux centièmes de milligramme de brucine pourront ainsi être reconnus dans leur mélange avec $^1/_{10}$ de milligramme de strychinine. La strychnine sera mise en évidence par la coloration bleue violacée produite par l'addition du bichromate de potasse ou de l'oxyde de cérium. La même quantité de strychnine peut être reconnue dans un mélange avec le décuple de brucine.

La strychnine peut encore se retrouver dans un mélange contenant vingt fois son poids de sulfate de quinine.

La morphine qui peut avoir été donnée comme contrepoison peut se rencontrer avec la strychnine et masquer ses réactions. Dans ce cas, les dissolvants appropriés (benzine, chloroforme) effectueront facilement la séparation. D'après Reese, on a pu à l'aide de la réaction au bichromate, dans un mélange à parties égales des deux alcaloïdes, déceler :

$\frac{1}{50.000}$ de gramme de strychnine

$\frac{1}{30.000}$ » »

lorsqu'il y avait 1 p. strychnine pour 2 p. morphine.

D'après Manny la sensibilité serait plus grande encore. Nous pensons toutefois qu'en présence des solubilités bien tranchées des deux substances dans les réactifs, la séparation est préférable.

Brucine. — Il nous reste maintenant à examiner la façon dont dont on devra s'y prendre pour rechercher la brucine dans un cas d'empoisonnement. Les méthodes générales d'extraction sont les mêmes. Il suffit donc après avoir recueilli et divisé comme précédemment l'alcaloïde, de le soumettre à l'action des réactifs.

Nous avons déjà indiqué les principaux réactifs: nous ne reviendrons que sur celui dont l'action est caractéristique. L'acide azotique ou l'acide sulfurique contenant une petite quantité d'acide azotique donne avec la brucine une belle coloration rouge qui ne peut être confondue avec aucune autre. On peut faire la réaction soit en touchant la substance avec une goutte d'acide azotique ou d'acide sulfurique contenant de cet acide, ou bien encore en dissolvant la substance dans l'acide sulfurique trihydraté et en y ajoutant un peu d'acide azotique. On peut ainsi découvrir 1 centième de milligramme de brucine contenu dans 1/4 ou 1/2^{cc} d'acide sulfurique.

Avec l'acide azotique seul, il ne faut pas oublier que la coloration rouge orange vire au rouge violet très intense par addition de chlorure stanneux et de sulfure d'ammonium.

Recherche de la curarine. — La méthode générale est la même et les réactifs ont été indiqués lorsque nous nous sommes occupés de ce corps. Nous indiquerons cependant comme caractéristiques de ce corps les suivants :

L'acide nitrique donne une coloration rouge pourpre différente de celle de la brucine.

Le bichromate de potasse et l'acide sulfurique donnent, comme la strychnine, la coloration bleue violacée, mais ici elle n'est pas fugace, elle persiste.

Salomon a indiqué le phénol pour dissoudre la curarine, mais Dragendorff craint l'emploi d'un réactif aussi altérable.

Par leur méthode, Dragendorff et Koch ont pu retrouver 0,005 $^{\text{mgr.}}$ de curarine mélangée à 100 $^{\text{cgr.}}$ de sang ou d'urine.

Expérimentation physiologique. — Lorsqu'on aura constaté par les réactions chimiques, soit la strychnine, soit la brucine, soit la curarine, il faudra confirmer ses résultats par des expériences physiologiques. On prendra comme animal témoin la grenouille qui est très sensible à l'action de ces alcaloïdes, et on lui injectera à l'aide d'une seringue de Pravaz, le liquide contenant la substance en dissolution, et on notera les phénomènes; s'ils confirment les résultats de l'analyse chimique, on peut se prononcer en toute sécurité. Cependant, pour ne laisser aucun doute dans l'esprit, il nous reste à dire quelques mots des alcaloïdes cadavériques et de la possibilité de leur présence dans les corps obtenus par les chimistes.

ALCALOÏDES CADAVÉRIQUES

Lorsqu'on a à caractériser un alcaloïde dans une recherche toxicologique, il ne faut jamais perdre de vue la présence possible d'un de ces corps dans les produits trouvés. Les savants travaux de Gautier, de Selmi, de Brieger, de Pouchet, de Nencki, de Marino Zucco, ne laissent aucun doute sur leur existence. La

choline, la *neurine*, l'*hydrocollidine*, la *parvoline*, sont des corps parfaitement connus comme provenant du dédoublement des matières albuminoïdes sous l'influence de la putréfaction.

Dans le cas particulier qui nous occupe, si nous suivons la méthode de Dragendorff en prenant pour dissolvant la benzine, et si nous avons soin de laver à plusieurs reprises à l'eau distillée nos liqueurs benzeniques, les alcaloïdes cadavériques ne peuvent plus guère y exister (Grœbner).

D'abord, la benzine dissout difficilement les *ptomaïnes*, tandis qu'il n'en est pas de même des autres dissolvants : éther, alcool amylique, etc.

De plus, les réactions des alcaloïdes végétaux qui font l'objet de ce travail sont tellement nettes et sensibles que la présence d'une petite quantité de ptomaïnes ne parviendrait que difficilement à les masquer.

Aussi, quand un expert aura obtenu les réactions si sensibles que nous avons décrites, et que de plus il les aura confirmées par l'expérimentation physiologique qui est si caractéristique, nous pensons qu'en toute conscience il pourra conclure à la présence des alcaloïdes des strychnées. Mais nous insistons vivement pour que toujours ces deux méthodes, la méthode chimique et la méthode physiologique viennent confirmer mutuellement leurs résultats.

OBSERVATION I

Affaire Grisard : Empoisonnement par la strychnine.

Dans cette affaire, les experts MM. Tardieu et Roussin commencèrent leurs recherches par l'emploi de la méthode suivante. Ils précipitèrent les liquides provenant de l'épuisement des matières par le tannin. Le précipité obtenu, traité par l'hydrate de plomb, donna naissance à un résidu qui épuisé

par l'alcool fournit une matière sur laquelle on fit agir les réactifs chimiques. Aucun résultat ne fut obtenu, mais une partie de la matière mise en réserve et expérimentée physiologiquement donna d'une façon évidente sur des grenouilles les manifestations du strychnisme. C'est alors que purifiant par les méthodes ordinaires le résidu obtenu précédemment, et le précipitant par l'iodure double de mercure et de potassium, ils obtinrent un dépôt qui, traité par du sulfhydrate d'ammoniaque, donna un précipité de sulfure de mercure et d'alcaloïdes. Le tout évaporé à sec et traité par l'alcool concentré, donna une liqueur d'où, par évaporation, on obtint un résidu cristallin. Ce résidu, dissous dans l'eau acidulée, additionné de chloroforme et de carbonate de potasse, abandonna par évaporation du chloroforme une substance nettement cristalline, alcaline et donnant les réactions de la strychnine.

Cette observation est intéressante car elle démontre l'utilité incontestable de l'expérimentation physiologique, et la défectuosité de la méthode chimique employée primitivement.

OBSERVATION II

Affaire Palmer.

Malgré tout son retentissement, cette affaire ne présente directement au point de vue chimique, qu'un intérêt tout à fait secondaire.

OBSERVATION III. — (Journal de chimie médicale 1837).

Affaire Blumhard.

Un jeune homme de dix-sept ans, avala 2gr60 environ d'une solution de strychnine, et malgré l'émétique et la morphine, la

mort survint une heure un quart après l'ingestion du poison. Aucune recherche médico-légale ne fut effectuée.

Nous passerons sous silence un certain nombre de cas d'empoisonnement par la strychnine, cités par Tardieu, mais qui n'ont donné lieu à aucune expertise médico-légale.

Nous citerons avec un peu plus de détails, quelques observations que nous devons à l'obligeance de M. le professeur Brouardel, et dont l'une a déterminé des expériences intéressantes par les conclusions qu'on en a tirées.

OBSERVATION IV

(*Virchow, archiv. LXXXV, 1 p. 1879, et Schmidt's Jahrb. CLXXXLIV, N° 10, p. 14.*)

Le brasseur S... était accusé d'avoir empoisonné sa femme par la strychnine. L'exhumation du cadavre de cette femme eut lieu quatre mois après sa mort.

L'expertise chimique confiée à Buchner, de Munich, ne permit de reconnaître ni strychnine ni aucun autre poison.

S... fut acquitté; mais son cas donna lieu a une étude approfondie touchant la recherche de la strychnine dans les cadavres putréfiés. Cette étude fut faite par Buchner, à Munich, de Gorup-Bezanez à Erlangen, et de Wislicenus à Wurtzbourg, pour la partie chimique, et Rancke, à Munich, pour la partie physiologique.

Voici quel fut le résultat de leurs recherches, qui ont porté sur dix-sept chiens :

1° Le temps écoulé entre l'ingestion du poison et la première convulsion a été en moyenne de dix-huit minutes ;

2° Le temps écoulé entre l'ingestion du poison et la mort, a été en moyenne de trente-cinq minutes ;

3° Le temps écoulé entre la mort et le commencement de la rigidité cadavérique, a été en moyenne de cinquante minutes ;

4° La cessation de cette rigidité a commencé en général, seize heures après la mort ;

5° Le nombre des accès était en moyenne de 2,5, leur durée de *une* minute.

Voici maintenant les conclusions qui nous intéressent plus spécialement, ayant rapport directement à la recherche chimique et physiologique du poison dans les cadavres des animaux exhumés après 100, 130, 200 et 330 jours,

1° La méthode de Stas, perfectionnée, ne donna pas de résultat *certain.*

2° Même après 330 jours, il s'exhalait encore une forte odeur d'amandes amères.

3° L'action physiologique fut beaucoup plus sensible. Injecté sous la peau de grenouilles, l'extrait de ces matières détermina des convulsions tétaniques. Pour cette dernière expérience, il est préférable de choisir l'extrait provenant de la rate ou du foie, car on sait que l'extrait provenant de l'intestin de cadavres très putréfiés produit, lorsqu'il est injecté à la grenouille, des phénomènes de dépression capables de modifier ou de masquer l'action de la strychnine.

Dragendorff, à ce propos, reproche aux chimistes cités ci-dessus (Virchow's Arch. LXXVI. 2. p. 373, 1879) d'avoir cherché à obtenir l'alcaloïde par l'éther, puis par le chloroforme, au lieu de se servir de l'eau acidulée par l'acide sulfurique et de la benzine. La réaction cherchée alors par l'acide sulfurique trihydraté et le bioxyde de plomb décélerait, d'après lui, la strychnine dans une solution à 0,000,001 gramme, tandis que la réaction physiologique ne serait sensible qu'à 0,000,004 gramme. Malgré toute l'autorité qui s'attache en cette matière au nom de Dragendroff, nous ne pouvons nous empêcher de mettre en doute la supériorité de l'analyse chimique sur l'expérimentation phy-

iologique, même dans les cas où la méthode du professeur allemand est employée.

OBSERVATION V

Empoisonnement Richard, Robert, dames et demoiselles Delaporte, rue de Rivoli.

Dans une affaire plus récente (mai 1880), heureusement non suivie d'accidents mortels, M. le professeur Brouardel trouva chez les personnes malades, du trouble, de la raideur des membres inférieurs, accompagnés de douleurs quasi-fulgurantes durant une demi-minute et reparaissant à l'occasion du moindre mouvement.

Peu de troubles de la vision, pas d'hallucinations ni de bourdonnements d'oreilles.

Ces phénomènes se reproduisirent pendant quatre à cinq heures avec une intensité variable chez les diverses personnes empoisonnées, mais ils restèrent toujours semblables quant à leur essence.

Les quatre personnes avaient ressenti les premiers symptômes de l'empoisonnement environ une heure après l'absorption d'une tasse de café froid.

Les ustensiles qui avaient servi à préparer ce café furent saisis et soumis à l'analyse de M. le chimiste-expert Lhotte. Celui-ci employa la méthode de Stas, concurremment avec l'expérimentation physiologique, et reconnut la strychnine dans le toxique employé.

OBSERVATION VI

Empoisonnement par la strychnine, mort après sept heures. — Autopsie six jours après la mort. — Affaire Remillerot, février 1879.

Un jeune homme de 14 ans, ayant pris avec le doigt une poudre blanche la rejeta de suite à cause de son amertume. Vingt minutes après il fut pris d'accidents convulsifs qui ne laissèrent aucun doute sur la nature du toxique ingéré; après sept à huit heures de convulsions et de rémissions, il mourut.

La poudre qui restait dans le papier fut examinée par M. Lhotte, chimiste-expert, et il fut reconnu qu'on se trouvait en présence de la strychnine. L'autopsie fut faite et les recherches chimiques portèrent sur :

153 grammes foie
165 — estomac et liquide stomacal
370 — intestins.

Le tout fut mis après division dans un bocal avec de l'alcool additionné d'acide tartrique. La méthode employée fut celle de Stas. La strychnine fut retrouvée et caractérisée par ses réactions chimiques et physiologiques.

2° L'urine qui fut prise avec un catheter sur le cadavre était acide et ne présentait pas l'odeur caractéristique de l'urine putréfiée. La quantité d'urine trouvée fut de 80^{cc}. Elle fut traitée comme les viscères par la méthode de Stas, et la présence de la strychnine fut découverte comme précédemment.

OBSERVATION VII

Affaire Martiné (Schlagdenhauffen et Garnier. — Recherches des alcaloïdes. — Examen de l'estomac.

Par un traitement préliminaire sur une petite partie de l'estomac à l'aide de la méthode de Stas (1) les chimistes obtiennent des réactions qui démontrent d'une façon évidente la présence des alcaloïdes.

L'essai définitif fut exécuté d'une façon différente, et là on employa la méthode de Dragendorff, avec une modification qui peut s'expliquer par la plus grande solubilité de la strychnine dans le chloroforme.

Dans le cas actuel, les chimistes-experts ne recueillirent de la première benzine qu'un résidu très faible et ne donnant pas la réaction des alcaloïdes comme cela devait arriver.

La seconde benzine donna un résidu β qui présenta très faiblement les réactions des alcaloïdes et de la strychnine.

Enfin la benzine chassée à 70°, le résidu fut traité par le chloroforme qui donna après évaporation un produit cristallin pesant 1gr.75. Une faible portion de cette substance examinée donna la réaction de la strychnine et non celle de la brucine.

L'examen du cerveau par la même méthode permit de constater également la présence de la strychnine.

Le contrôle physiologique a établi d'une façon très nette la présence de la strychnine dans l'estomac et dans le cerveau.

Comme nous l'avons dit tout à l'heure, nous ne nous expliquons pas comment l'extraction par la benzine, qui nous a toujours

(1) Elle fut un peu modifiée cependant car le traitement alcoolique fut remplacé par le traitement à l'eau acidulée par l'acide sulfurique.

réussi lorsque nous l'avons appliquée, n'a pas, dans le cas actuel, rendu aux chimistes-experts les services qu'ils étaient en droit d'en attendre.

OBSERVATION VIII.

Affaire D..., Cour d'assises de Besançon, 1881. (Observation communiquée par M. Pouchet.)

Une personne avale 1 gr. de strychnine et meurt après avoir présenté tous les symptômes relatifs à cet empoisonnement. L'autopsie fut faite, et l'examen des viscères confié à MM. Pouchet et Magnier de la Source. Les experts prennent 510 gr. environ de matières et les soumettent à l'analyse chimique. Ils suivent, dans leurs recherches, la marche indiquée par Dragendorf et parviennent à isoler 0 gr. 148 de produit cristallisé. Ils le soumettent aux réactifs chimiques et physiologiques et arrivent à caractériser la strychnine.

OBSERVATION IX

Empoisonnement par l'excrément d'un scarabée contenant de la strychnine.

Le Dr Groneman a eu l'occasion d'observer à Jogjakarta (île de Java) deux cas d'empoisonnement mortel occasionnés par l'emploi d'une substance connue des indigènes sous le nom de *lègèn* et se composant principalement, selon leurs indications, des excréments d'un scarabée, connu sous le nom de Dendang.

Ce scarabée, d'après les recherches du Dr Groneman, quoique

se trouvant aussi dans la province de Jogjakarta est importé à Java, de même que le *lègèn*, de l'île de Borneo. Le *lègèn* est employé par les Javanais en très petite dose comme aprodisiaque et pour guérir la paralysie des muscles; les Dendangs comme diurétique. Il est vendu sous forme de petits paquets connus sous le nom de roko, ils ont une forme conique, 22-24 centimètres de longueur et sont enveloppés de feuilles de palmier serrées d'une corde ; le poids d'un roko est de 3 à 5 grammes.

M. Verschooff, pharmacien de l'armée hollandaise, a analysé ce produit par la méthode de Stas. Il a retiré 12, 47 ' % du poids du *lègèn* d'une substance cristalline qui contenait d'une façon évidente de la strychnine. On n'y a pas trouvé de brucine.

M. Verschooff a aussi démontré la présence de la strychnine dans l'insecte Dendang.

(Recueil des travaux chimiques des Pays-Bas, 1883,)

ANTIDOTES

On a beaucoup cherché l'antidote de la strychnine et un certain nombre de contre-poisons ont été essayés, qui n'ont donné jusqu'aujourd'hui que des résultats médiocres.

La morphine (Pelletier et Caventon), le charbon (Garrod), le tannin (Guibourt, formation de tannate de strychnine), l'iode (Donné, formation par le biiodure de potassium d'un sel insoluble), le brome, le chlore (Orfila et Bardet) ont été successivement employés, et, théoriquement, leur usage paraissait indiqué dans la plupart des cas, mais on oubliait que les réactions chimiques, s'opérant dans l'estomac, se trouvent dans des conditions tout autres et sont profondément modifiées par le changement de milieu. Le curare produisant la révolution musculaire, paraissait tout indiqué; cependant il n'en est rien. Il masque les effets du strychnisme, mais ne les empêche pas.

Taylor dit à ce propos que « le malade sera exposé à périr par l'antidote s'il échappe au poison. »

Les anesthésiques tels que *l'éther*, le *chlore* et le *chloroforme*, possèdent, on le sait, la propriété de réduire au minimum, le pouvoir réflexe des centres moteurs. Ils empêcheront donc les convulsions, mettront obstacle à l'hypersthénie et aux lésions secondaires graves du sthrychnisme qui entraînent la mort.

Cette conclusion théorique a été confirmée par la pratique, surtout en ce qui concerne le chloral. D'après les expériences d'une commission anglaise présidée par Hugues Bennet, d'après celles de Vulpian et une dizaine d'observations favorables, ce corps rendrait d'incontestables services dans les cas où la dose toxique n'est pas excessive. L'éther et le chloroforme ont aussi donné quelques succès, le premier a une action plus lente dans les cas de strychnisme thérapeutique, le second dans les cas d'empoisonnements plus violents.

D'autres antidotes, tels que l'opium et ses dérivés, le tabac et la nicotine, la belladone et l'atropine, la jusquiame, la ciguë et la conicine, le cannabis indica, la fève de Calabar et l'esérine, l'acide cyanhydrique ont été tour à tour expérimentés. Chacun d'eux aurait donné des succès entre les mains des praticiens qui l'employaient, mais bien souvent ils ont été administrés concurremment avec d'autres substances telles que les vomitifs, de sorte qu'il est bien difficile de préciser exactement la part qui revient à chaque médication. D'autre part, les essais physiologiques plaident peu en faveur de cette médication par les solanées.

Le camphre, le bromure de camphre, le bromure de potassium à doses considérables, ce dernier surtout, paraissent avoir donné quelques succès à Gillespie, Hewlet et Smith.

L'alcool, d'après les recherches d'Amagat, combattrait efficacement le strychnisme dans le cas où la dose toxique ne dépasse pas certaines limites. L'hydrothérapie et surtout les douches sur la colonne vertébrale ont quelquefois rendu des services.

Le traitement de l'empoisonnement par la strychnine a comme indication formelle, les vomitifs, d'abord par moyens mécaniques, puis par les émétiques : parmi ces substances on chosira l'ipéca et le tartre stabié dont l'action est rapide et violente ; ces médicaments seront encore utiles par le collapsus qu'ils produisent.

Le lavage stomacal par la pompe destinée à cet usage est indiqué.

Enfin il ne reste plus qu'à administrer le chloroforme et le chloral.

CHAPITRE V

PHARMACIE

Il nous reste maintenant à décrire les préparations pharmaceutiques dans lesquelles entrent les strychnées ou leurs alcaloïdes ; nous serons aussi brefs que possible, ces préparations tendant chaque jour à être remplacées par les alcaloïdes et leurs sels.

POUDRE DE NOIX VOMIQUE.

Nous avons décrit précédemment la graine du Strychnos nux vomica. La consistance cornée de l'albumen qui constitue la masse principale de la noix vomique et sa grande dureté nous obligent à avoir recours à la râpe pour la diviser. Cependant, aujourd'hui on abandonne cette méthode de division pour la remplacer par la suivante : On expose les graines sur un tamis à l'action de la vapeur d'eau bouillante jusqu'à ce que les tissus soient hydratés et ramollis. On les divise en les faisant passer au moulin à noix, on les pile dans un mortier en fer couvert, on les sèche à l'étuve, condition nécessaire d'une bonne conservation des poudres végétales.

Un autre moyen rapide de division consiste à ramollir les noix vomiques à la vapeur et à les soumettre à la râpe. C'est un procédé anciennement employé et parfaitement acceptable.

Lorsque la noix vomique doit être traitée par l'eau, on peut la faire bouillir, mais alors il faut éviter de prolonger trop longtemps cette décoction, car la masse devient pâteuse et le moulin ne peut plus la diviser. Il est bien entendu que dans ce cas, on conserve le liquide où les noix ont été ramollies pour un traitement ultérieur.

La poudre de noix vomique n'est plus guère usitée aujourd'hui ; on la rencontre quelquefois dans les préparations magistrales.

On prépare de même la poudre de Fève de Saint-Ignace.

TEINTURE NOIX VOMIQUE.

Noix vomique rapée	1
Alcool à 80°	5

Faites macérer pendant 10 jours. Passez avec expression et filtrez (Codex).

Cette préparation est active, elle contient les alcaloïdes, les principes colorants et les matières grasses.

La formule que nous indiquons est préférable à celle qui consiste à traiter la poudre de noix vomique par déplacement à cause du gonflement que subit la poudre. Il se fait alors de fausses voies et l'épuisement est incomplet.

Dans un travail intéressant, MM. Wyndham, R. Dunstan et F.-W. Short (Pharmaceutical Journal, 13 octobre 1883, 9 décembre 1883, février, juin, juillet 1884), ont examiné douze échantillons de teinture de noix vomique prise chez de bons pharmaciens de Londres ; il les ont analysés et ont trouvé des quantités d'alcaloïdes qui variaient de 0,156 à 0,360 pour 50 grammes de teinture.

Ils se sont alors livrés à l'étude comparative suivante :

Ils ont pris de la bonne noix vomique en poudre impalpable (5 grammes), qu'ils ont fait macérer avec 50 cent. cubes d'alcool

à différents degrés. Ils ont recueilli 40 cent. cubes de teinture qui ont servi à faire les analyses.

Les résultats sont consignés dans ce tableau :

ALCOOL RECTIFIÉ	EAU	QUANTITÉ TOTALE d'alcaloïdes dans 40 centimètres cubes de teinture	QUANTITÉ TOTALE d'alcaloïdes dans 100 p. de noix vomiques
100	0	0,078	1,93
100	25	0,088	2,20
100	33	0,088	2,20
100	50	0,089	2,22
100	60	0,086	2,15
100	100	0,074	1,85

La proportion de 25 p. d'eau pour 100 p. d'alcool rectifié est préférable, parce qu'elle se prête mieux que toute autre à la percolation et parce que l'épuisement de la poudre exige moins de temps qu'avec les autres mélanges.

TEINTURE AMMONIACALE (MAGENDIE).

On obtient cette teinture de la façon suivante ;

Teinture de noix vomique. . .	30 gr.
Ammoniaque	10 »

Cette préparation réservée pour l'usage externe n'est plus guère employée et ne figure, du reste, pas au Codex.

POUDRE DE HUFELAND.

Noix vomique pulvérisée . . .	0gr. 10
Gomme arabique	0 40
Sucre.	0 40

M. Cette poudre a été employée contre la dyssenterie.

GOUTTES AMÈRES DE BAUMÉ.

Fèves de Saint-Ignace.	500
Carbonate de potasse	5
Suie.	1
Alcool à 60°	500

Faites macérer pendant dix jours. Passez avec expression. Filtrez. Est administrée à la dose de une à six gouttes.

Malgré sa composition bizarre, cette préparation jouit encore d'une certaine vogue. Elle est plus active que la teinture de noix vomique, parce que la fève de Saint-Ignace est plus riche en alcaloïdes.

EXTRAIT DE NOIX VOMIQUE.

Noix vomique	100
Alcool à 80°	800

On traite les noix vomiques râpées par deux macérations successives dans l'alcool. On réunit les liqueurs, on filtre. On évapore au bain-marie jusqu'en consistance pilulaire.

Le rendement est d'environ un dixième du poids de la noix vomique employée.

Les auteurs anglais dont nous avons déjà cité le travail sur les teintures ont également étudié les extraits. Ils sont arrivés, en examinant les extraits anglais, à constater que la quantité d'eau variait de 13,6 à 19,70 0/0, la quantité totale

d'alcaloïdes de . .	10,32 à 17,54 0/0
la strychnine de . . .	4,19 à 8,58 »
la brucine de . . .	6,13 à 10,43 »

En présence de ces variations, qui ne sont pas sans danger, Wyndham, R. Dunstan et Short conseillent, pour l'usage pharmaceutique, l'extrait contenant 15 0/0 d'alcaloïdes.

Ils proposent à cet effet de le préparer de la façon suivante :

On épuise 373 gr. de noix vomique pulvérisée par un mélange de 1817cc. d'alcool rectifié et 454cc. d'eau.

Après une digestion de douze heures avec une partie du liquide alcoolique, on passe avec expression et on traite le résidu par la partie alcoolique restante. On distille, puis on concentre. On doit obtenir 62 gr. (2 onces angl.) d'extrait de consistance pilulaire.

0 gr. 65 de cet extrait doivent dónner 0gr. 065 d'alcaloïdes.

On a quelquefois proposé de faire un extrait aqueux de noix vomique. Dans ce cas, il faut tenir compte, dans l'emploi de ces extraits, des faits suivants :

Avec la macération de la noix vomique râpée dans l'eau froide, on obtient un rendement de un vingtième d'extrait, ce qui explique sa plus grande activité comparativement à celui fait avec la décoction, car ce dernier contient les matières mucilagineuses, amylacées et résineuses qui viennent augmenter inutilement la masse extractive.

PRÉPARATIONS DE STRYCHNINE

La strychnine est employée soit en nature, soit à l'état de sel (surtout le sulfate).

Voici les préparations de strychnine les plus employées :

1° SIROP DE SULFATE DE STRYCHNINE selon la formule du Docteur Trousseau :

Sulfate de strychnine.	1cgr.
Sirop de sucre	20gr.

F.S.A. (Trousseau).

Une cuillerée de ce sirop contient 1cgr. de sulfate de strychnine.

2° SIROP DE SULFATE DE STRYCHNINE (selon la formule du Codex) :

Sulfate de strychnine officinal à 5c. molécules d'eau	5cgr.
Eau distillée.	4gr.
Sirop de sucre incolore	196

Dissolvez le sulfate dans l'eau distillée et mélangez la dissolution avec le sirop de sucre.

20gr. de ce sirop contiennent 5mgr. de sulfate de strychnine.

3° POMMADE DE STRYCHNINE.

Strychnine	1gr.
Axonge.	30 »

Melez.

Emploi : Paralysie saturnine. (Sandras.)

COLLYRE D'ANDERSON.

Strychnine	10 centigr.
Acide acétique	q. s.
Eau distillée	30 gr.

Faites dissoudre.

Traitement de l'amaurose.

GRANULES DE STRYCHNINE (CODEX).

Strychnine	10 centigr.
Sucre de lait pulv. . . .	4 gr.
Gomme arabique pulv . .	1 gr.
Mellite simple	q. s.

Triturez longuement dans un mortier la strychnine avec le sucre de lait ajouté par petites portions. Mêlez la gomme

arabique et faites avec le mellite une masse de consistance pilulaire bien homogène. Divisez cette masse en 100 granules. Vu l'amertume extrême de la strychnine, le Codex recommande avec raison d'argenter ces granules.

Nous ne saurions trop engager les pharmaciens à se soumettre aux indications du Codex, concernant les granules ci-dessus et tous les granules en général. D'après un travail que j'ai fait en 1876, et qui a été communiqué au Congrès médical et pharmaceutique de Bruxelles, j'ai pu constater, pour l'arsenic, l'inégale répartition du principe actif dans les granules commerciaux. Depuis, divers rapports de la Société des Pharmaciens du département du Nord ont démontré que, malgré les soins apportés dans l'industrie pharmaceutique à ces sortes de préparations, il arrive très souvent que l'on ne peut compter sur la dose indiquée par le fabricant.

BIBLIOGRAPHIE

Abel et Nicholson. — Recherche sur la strychnine. (Ann. de Chimie et de Phys., t. XXVIII, 401.)

Abel et Nicholson. — Sur la décomposition de la strychnine. (Journ. de Pharm. et de Chim., t XVI, 305.)

Anderson. — Phosphates de brucine. (Ann. der Chem. u. Pharm., t. LXVI, 58.) (The Quart of the Chemist Society, avril 1848.)

Anderson. — Phosphate de strychnine. (The Quart. Journal of the Chem. Soc., août 1848.) (Ann. der Chem. u. Pharm., t. LXVI, 58.)

Arppe. — Tartrate de strychnine. (Journ. für prakt. Chem., t. LIII, 331.)

Baudrimont. — Sur la brucine. (Journ. de Pharm. et Chimie, t. X, 58.)

Baumert. — Oxydation de la brucine. (Ann. der Chem. u. Pharm. LXX, 337.)

Beckett. — Diacetylstrychnine. (Chemic. Soc. of London, t. XXIX, 655.)

Beissenhertz. — Réaction propre à l'aniline et à la strychnine. (Journ. de Pharm. et Chimie., t. XXV, 77.)

Bernelot-Moens. — Contenance en alcaloïde de la graine de strychnos' Tieuté. (Journ. de Pharm. et Chimie, t. IV, 156.)

Berthemond. — De l'emploi de la brucine pour apprécier de petites quantités d'acide nitrique. (Journ. de Pharm. et Chimie, t. XXVII, 560.)

Blarez et Hanriot. — Solubilité de la strychnine dans les acides. (Journ. de Pharm. et Chimie, t. VIII, 259.)

Bôdeker. — Perchlorate de brucine. (Ann. der Chem. u. Phar., t. LXXI, 62.)

Boiraux et Léger. — Emploi des huiles lourdes pour l'extraction des alcaloïdes.

Boiraux et Léger. — Répertoire de Pharm. (1874.)

Boiraux et Léger. — Monit. Quesnev. (1875.)

Bödeker. — Periodate de brucine. (Ibid., t. LXXI, 64.)

Bödeker. — Perchlorate de strychnine. (Ibid., t. LXXI, 62.)

Boussingault. — Sur les flèches empoisonnées. (Journ. de Pharm. et Chimie, t. XXXV, 76.)

Braconnot. — Analyse de la noix vomique. (Bulletin de Pharm., t. III, 315.

Brandis. — Chlor. de strychnine et cyanure de mercure. (Journ. de Pharm. et de Chimie, t. XIV, 320.)

Brandis. — Cyanochlorhydromercurate de strychnine. (Ann. der Chem. u. Pharm., t. LXVI. 286.)

Brandis. — Cyanoferrates de strychnine. (Ann. der Chem. u. Pharm., t. LXVI.)

Brandis. — Cyanoferrates de brucine. (Ann. der Chem. u. Pharm., t. LXVI, 266.)

Brieger. — Réaction de la strychnine. (Jahr., 1850, p. 617.)

Brunton. — Sur l'effet physiologique de la brucine et de la bromostrychnine. (Soc. chimiq. 1885, t. I, p. 143.)

Cahours et Gall. — Sur la strychnine. (Journ. de Pharm. et Chim., t. XXIX, 30.)

Caventou et Pelletier. — Découverte de la strychnine. (Ann. de Chim. et Phys., t. X, 142.)

Cazeneuve. — Extraction et recherche des alcaloïdes. (Ch. Delahaye.)

Cazeneuve. — Recherche des alcaloïdes au moyen de la chaux et de l'éther. (Journ. Pharm. Chim., t. XXVII, 201.)

Cazeneuve et Caillot. — Digesto-distillateur pour l'extraction des principes immédiats. (Journ. de Pharm. et Chim., t. XXV, 265.)

Ceresoli (F.). — Acide valérique et valérate de strychnine. (Journ. de Pharm. et Chim., t I, 265.)

Ceresoli (F.). — Arsénite de strychnine. (Id., t. I, 343.)

Chandelon. — Nouveau procédé pour trouver la strychnine en cas d'empoisonnement. (Berichte, 1885, N° 11, p. 416.)

Claus et Glassner. — Sur la strychnine. (Bulletin chim., t. XXXVII, 38.)

Claus et Röhre. — Dinitrobrucine. (Ber., t. XIV, 766.)

Claus et Röhre. — Méthylbrucine. (Ber., t. XIV, 772.)

Claus et Röhre. — Brucine. (Bull. chim., t. XXXVII, 38.)

Claus et Röhre. — Point de fusion de la brucine. (Ber., t. XIV, 773.)

Corriol. — Note sur l'extraction de la strychnine. (Journ. de Pharm. et Chim., t. XI, 492.)

Cotton. — Réaction de la brucine. (Zeit für Chem., 1869.)

Couerbe. — Mémoire sur la brucine. (Ibid., t. XX, 52.)

Cownley.— Action de l'acide azotique sur la brucine. (Jahr., 1856, p. 828.)

Crevaux. — Sur le curare. (Journ. de Pharm. et Chimie., t. I, 179.)

Davy (W). — Moyen de reconnaître la strychnine et ses sels. (Journ. de Pharm. et Chim., t. XXIV, 104.)

Davy (W.). — Réaction de la strychnine. (Ann. der Chem. u. Phar., t. LXXXVIII, 402.)

Dechambre. - Dictionnaire.

Delondre et Henry. — Extraction de la strychnine. (Journ. de Pharm. et Chimie, t. XVI, 751.)

Dolfus. — Sulfocyanate de strychnine. — (Ann. der Chem. u. Pharm., t. LXV, 221.)

Dolfus. — Sulfocyanate de brucine. (Ibid., t. LXV, 219.)

Dragendorff. — Dosage de la strychnine. (Zeit. für. Chem., 1866, p. 28.)

Dragendorff. — Réaction de la brucine. (Fresen. Zeit., t. XVIII, 108.)

Dragendorff. — Solubilité de la strychnine. (Jahr , 1865, p. 739.)

Dragendorff. — Dosage de la strychnine et de la brucine. (Journ. de Pharm. et Chim., t. V, 473.)

Elderhost. — Fluorhydrate de strychnine. (Ann. der Chem. u. Pharm., t. LXXIV, 77.)

Elderhost.— Fluorhydrate de brucine. (Ibid., LXXIV, 79.)

Falck. — Influence de l'âge sur l'effet des médicaments. (Berichte, 1886, N° 4.)

Filhol. — Réactifs de la strychnine. (Journ. de Pharm. et Chimie, t. XV, 56.)

Flükiger. — Curarine. (Journ. de Pharm. et Chimie, t. XVII, 410.)

Flükiger. — Réactif de la brucine. (Fresen. Zeit., t. XV, 342.)

Flükiger. — Préparation de la brucine. (Jahr., 1875, p. 983.)

Fraude. — Réactif de la brucine. (Ber., t. XII, 1559.)

Fraude. — Spectres d'absorption de certains alcaloïdes. (Ber., t. XII, 1558.)

Gal et Étard. — Hydrostrychnine. (Bull. chim., t. XXX, 146, t. XXX, 98.)

Gal et Étard. — Sur la strychnine. (Journ. de Pharm. et Chimie, t. XXIX, 30.)

Gerhardt. — Strychnine. (Rev. scient., t. X, 191.)

Gerhardt. — Dérivés nitriques de la brucine. (Compte rendu des trav. de chimie, 1845, p. 111.

Goldschmidt. — Strychnine. (Bull. chim., t. XXXIX, 191.)

Gunning. — Ethylbrucine. (Jahr., 1856, p. 546.)

Hager. — Réaction de la brucine. (Fresen. Zeit., t. XI, 201.)

Hancock. — Poison des flèches. (Journ. de Pharm. et Chim. t. XXXV, 7.)

Hanriot. — Diamidostrychnine. (Bull. chim., t. XXXIX, 477.)

Hanriot. — Dinitrostrychnine et ses sels. (Ibid., 195.)

Hanriot. — Oxydation de la strychnine. (Journ. de Pharm. et Chimie, t. XVI, 162.)

Hanssen. — Action de l'acide azotique sur la brucine. (Berichte, 1886, N° 86, p. 520 et suiv.)

Hanssen. — Rapports de la brucine et de la strychnine. (Berichte, 1886, N° 12, p. 1917.)

Hanssen. — Effet de l'acide chlorhydrique sur la strychnine. (Berichte, 1885, N° 3, p. 293)

Haubner. — Strychnine et brucine. (Ber., 1886, N° 8, p. 1235.)

Henry. — Sur l'extraction de la strychnine de la noix vomique. (Journ. de Pharm. et Chimie, t. XVI, 751.)

Henry. — Extraction de la strychnine. (Ibid., t. IX, 401.)

Herzog. — Réaction de la strychnine. (Archiv. de Pharm., t. XLIV, 172.)

Hinterberger. — Chloromerc. de brucine. (Ann. der Chem. u. Pharm., t. LXXXII, 313.)

Hoffmann. — Dérivés nitriques de la brucine. (Ann. der Chem. u. Pharm., t. LXXV, 668.)

Hoorweg. — Solubilité de la strychnine. (Ann. der Chem. u. Pharm., t. CLXVI, 76.)

Jaccoud. — Dictionnaire.

Jahns. — Sur l'hydrate de strychnine. (Journ. de Pharm. et Chimie, t. IV, 168.)

Jörgensen. — Combinaisons des alcaloïdes avec l'iode. (Zeït für Chem., 1869, p. 676.) (Journ. für prakt. Chem., t. III, XIV, XV.)

Kohl et Swoboda. — Cyanochlorhydromercurate de strychnine. (Ann. der Chem. u. Pharm., t. LXXXIII, 339.)

Laurent. — Dérivés nitriques de la brucine. (Compte rendu, t. XXII, 633.)

Laurent. — Action de l'acide nitrique sur la brucine. (Ann. de Chimie Phys., t. XXII, 634.)

Lefort. — Réaction de la strychnine. (Revue scient., t. XVI, 355.)

Lextreit. — Combin. d'iodoforme et de strychnine. (Journ. de Pharm. et Chimie, t. IV, 371.)

Lextreit. — Note sur le sulfate de strychnine. (Ibid., t. VI, 259.)

Liebig. — Brucine. (Ann. der Chem. u. Pharm., t. XXVI, 56.)

Liebig. — Dérivés nitriques de la brucine. (Ann. der Chem. u. Pharm., t. VII, 94.)

Liebig. — Strychnine. (Ann. der Chem. u. Pharm., t. XXVI, 56.)

Lindo. — Dérivé de la brucine. (Bull. chim., t. XXXI, 344.)

Lindo — Réaction de la brucine. (Jahr., 1878, p. 912.)

Lüdecke. — Cristallis. de la brucine. (Ber., t. X, 838.)

Lyons. — Incompatibilité de la strychnine avec certaines substances salines. (Journal de Pharm. et Chimie, t. XXVIII, p. 333.)

Mack. — Réaction de la strychine. (Repert. für Pharm., t. XLII, 64.)

Menetriès. — Action du bromure d'éthylène sur la strychnine. (Jahr., 1864, p. 542.)

Merck. — Distillation de la brucine en présence du peroxyde de manganèse et de l'acide sulfurique. (Ann. der Chim. u. Pharm., t. LXX, 337.)

Nicholson. — Réaction de l'acide azotique sur la brucine. (Journ. de Pharm. et Chim., t. XVIII, 225.)

Nicholson et Abel. — Strychnine. Sels de strychnine. (Ann. der. Chem. u. Pharm., t. LXXII, 79.)

Notus. — Strychnine et sulfocyanate de potasse. (Journ. de Pharm. et Chim., t. XXIV, 194.)

Œschner de Coninck. — Sur les bases pyridiques dérivées de la brucine. (Bull. chim., t. XXXV.)

Œschner de Coninck. — Sur les bases quinoléiques dérivées de la brucine et de la cinchonine. (Ibid., XXXVIII, p. 546.)

Opperman. — Action des bicarb. alcalins sur les sels de brucine. (Compte rendu, t. XXI, 811.)

Opperman. — Action de bicarb. alcalins sur les sels de strychnine. (Compte rendu, t. XXI, 811.)

Otto. — Réaction de la strychnine. (Journ. für prakt. Chim., t. XXXVIII, 111.)

Oudemans. — Pouv. rot. de la brucine. (Ann. der Chem. u. Pharm., t. CLXVI.)

Pedroni. — Analyse du poison des flèches. (Journ. de Pharm. et Chimie, t. V, 321.)

Pelletier. — Trichlorostrychnine. (Ann. der Chem. u. Pharm., t. XXIX, 49.)

Pelletier et Caventou. — Découverte de la strychnine. (Journ. de Pharm. et de Chim., t. V, 17.)

Pelletier et Caventou. — Sur la brucine dans la fausse augusture. (Ibid., t. V, 529.)

Pelletier et Caventou. — Nouvelles recherches sur la strychnine. (Ibid., t. VII, 305.)

Pelletier et Caventou. — Examen chimique du curare. (Ann. de Chimie et Phys., t. XL, 213.

Petroz. — Examen chimique du curare. (Ibid.)

Planchon. — Notes sur les strychnos qui fournissent le curare de l'Orénoque. (Journ. de Pharm., t. I, 293, et tomes suivants.)

Rammelsberg. — Forme cristalline et composit. du sulfate de strychnine. (Bull. chim., t. XXXVII, 39.)

Regnault. — Iodostrychnine. (Ann. der Chem. u. Pharm., t. XXIX, 61.)

Regnault. — Iodobrucine. (Id.)

Robiquet. — Sur la strychnine. (Journ. de Pharm. et Chim., t. XVII.)

Regnault (J.). — Traité de Pharmacie. (1886.)

Rôhre. — Action des réducteurs sur les produits de l'action de l'acide azotique sur la brucine. (Bull. chim., p. 335.)

Rôhre. — Réaction de la brucine. (Ber., t. XI, 741.)

Romer. — Acétoxylstrychnine. (Zeit. für Chem., 1871.)

Rosengarten. — Dérivés nitriques de la brucine. (Ann. der Chem. u. Pharm., t. LXI, p. 111.)

Rousseau. — Acide strychnique. (Journ. de Chimie méd., t. X, p. 1.)

Schad. — Brucine et bromure d'éthylène. (Ann. der Chem. u. Pharm., CXVIII, p. 207.)

Schiff. — Action de l'acide chlorhydrique sur la strychnine. (Jahr., 1878, p. 910.)

Schmidt. — Polysulfhydrates de strychnine et de brucine. (Bull. chim., t. XXX.)

Schroff. — Action physiologique de l'azotate de méthylstrychnine. (Journ. de Pharm. et Chimie., t. IV, 235.)

Schutzenberger. — Sur les alcaloïdes de la noix vomique. (Ann. de Chimie et Phys., t. LIV, 55.)

Schutzenberger. — Benzoylstrychnine. (Ann. der Chem. u. Pharm., t. CVIII, 353.)

Seichilone et Magnanimi. — Distillation de la strychnine sur la poudre de zinc. (Bull. chim., t. XXXVIII, 523.)

Shenstone. — Sur l'hydrobrucine. (Chem. Society of London, t. XXXIX, 459.)

Shenstone. — Préparation de la brucine. (Ib. 453.)

Sonnenschein. — Action de l'acide azotique sur la brucine. (Ber., t. VIII, 213.)

Sonnenschein. — Nouvelle réaction de la strychnine. (Fresen. Zeït., t. IX, 495.

Stahlschmidt. — Sur la brucine et la strychnine. (Journ. de Pharm. et Chim., t. XXXVII, 238.)

Steveman. — Sur la strychnine. (Journ. de Pharm. et Chim., t. XXX, 233.)

Stevenson-Macadam. — Recherche de la strychnine dans l'économie. (Journ. de Pharm. et Chim., t. XXX, p. 289.)

Strecker. — Action de l'acide azotique sur la brucine. (Ann. der Chem. u. Pharm., t. XCI, p. 76.)

Strecker. — Dérivés nitriques de la brucine. (Compte rendu, t. XXXIX, 52.)

Strecker et Scoloff. — Décomposition de la brucine par l'acide nitrique. (Ann. de Chim. et Phys., XLII, 366.)

Thénard. — Extraction de la brucine. (Traité de Chimie, t. IV, 281.)

Vogel. — Réaction de la strychnine. (Jahr., 1853, p. 686.)

Wanklyn et Gamgee.—Oxydation de la strychnine. (Jahr., 1868, p. 296.)

Wanklyn et Gamgee. — Oxydation de la brucine. (Ibid.)

Wenzell. — Réaction de la strychnine. (Fresen. Zeït., t. X, 226.)

Wittstock. — Extraction de la strychnine. (Traité de Chimie Berzelius.)

Wyndham, Dunstan et Short. — Séparation quantitative de la strychnine et de la brucine. (Journ. de Pharm. et Chimie, t. IX, 42.)

Wyrouboff. — Sur les phénomènes optiques du sulfate de strychnine. (Bull. Soc. Min. 1884, t. VII, p. 10.)

Yvon. — Spectre d'absorption de la brucine. (Journ. de Pharm. et Chimie, t. XXVIII, 556.)

TABLE

LILLE, IMPRIMERIE VERLY, DUBAR & Ce, GRANDE-PLACE, 8